



Медицински университет
„Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна
Факултет по медицина
Катедра по пропедевтика на вътрешните болести

Д-Р ВЕСЕЛИН ДОБРЕВ ВЪЛКОВ

**ВЪЗДЕЙСТВИЕ НА ТРАНСКАТЕТЪРНОТО
ИМПЛАНТИРАНЕ НА АОРТНА КЛАПА ВЪРХУ
РЕМОДЕЛИРАНЕТО НА ЛЯВАТА КАМЕРА**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд за присъждане на
образователна и научна степен „Доктор“

Научна специалност: „Кардиология“

Научен ръководител:

Доц. д-р Бранимир Каназирев, д.м.

Научен консултант:

Проф. д-р Карл Щангл, д.м.н.

Варна, 2016 г.

Дисертационният труд е одобрен и насочен за защита от Катедрен съвет на катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“ при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

Дисертационният труд съдържа 127 стандартни страници и е онагледен с 31 фигури и 13 таблици. Библиографията се състои от 205 източника.

Членове на научното жури:

Проф. д-р Нина Гочева, д.м.н.

Проф. д-р Николай Пенков, д.м.н.

Доц. д-р Борислав Георгиев, д.м.

Доц. д-р Атанас Ангелов, д.м.

Доц. д-р Бранимир Каназирев, д.м.

Резервни членове на научното жури:

Проф. д-р Снежана Тишева, д.м.н.

Проф. д-р Жанета Георгиева, д.м.

Публичната защита ще се състои на2017 г. от
часа в
на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

Съдържание

Въведение	7
1. Цел, задачи и методология	8
1.1. Цел и задачи	8
1.2. Хипотези	8
1.3. Предмет и обект на проучването	9
1.4. Материал и метод	9
2. Анализ на резултатите от проведеното проучване	32
2.1. Демографски и клинични характеристики на изследвания контингент	32
2.2. Изходни ехокардиографски и инвазивни показатели	34
2.3. Резултати след TAVI и свързаните с нея усложнения	35
2.4. Проследяване на клиничните и хемодинамични показатели след TAVI	37
2.5. Ехокардиографски данни за ремоделиране на лявата камера	41
2.6. Неврохуморални и биохимични маркери за ремоделиране на лявата камера	44
2.7. Ефект на съпътстваща митрална регургитация и парапротезната аортна регургитация върху ремоделирането на лявата камера след TAVI	46
3. Обсъждане на резултатите	49
4. Изводи	58

5. Приноси	60
6. Заключение	61
7. Списък на публикации, свързани с дисертационния труд	63

Използвани съкращения

АКБ	– Аортокоронарен байпас
АоР	– Аортна регургитация
АоС	– Аортна стеноза
АХ	– Артериална хипертония
ЕКГ	– Електрокардиограма
ЕхоКГ	– Ехокардиография
ЗД	– Захарен диабет
ИБС	– Ишемична болест на сърцето
ЛК	– Лява камера
ЛСН	– Левостранна сърдечна недостатъчност
МИ	– Инфаркт на миокарда
МР	– Митрална регургитация
ОМИ	– Остър миокарден инфаркт
ОСН	– Остра сърдечна недостатъчност
ПВР	– Паравакуларна регургитация/парапротезна аортна регургитация
ПЕКС	– Постоянен електрокардиостимулатор
СН	– Сърдечна недостатъчност
ТДНЛК	– Теледиастолично налягане в лявата камера
ФИ	– Фракция на изтласкване
ANP	– Atrial natriuretic peptide (предсърден натриуретичен пептид)
AVA	– Aortic valve area (аортна клапа площ)
AVAi	– Aortic valve area index (индекс на аортната клапа площ)
BARC	– Bleeding Academic Research Consortium
BNP	– Brain natriuretic peptide (мозъчен натриуретичен пептид)
CMR	– Contrast magnetic resonans (ядрено-магнитен резонанс)

CRP	– C reactive protein (C-реактивен протеин)
EuroSCORE	– European System for Cardiac Operative Risk Evaluation score
Fr	– French (френч)
IL 6	– Interleukin 6 (интерлевкин 6)
LVM	– Left ventricular mass (левокамерна маса)
LVMi	– Left ventricular mass index (индекс на левокамерната маса)
MSCT	– Multi-slice computer tomography (мултисрезова компютърна томография)
NT-proBNT	– N- terminal proB-type natriuretic peptide (мозъчен натриуретичен пептид)
NYHA	– New York Heart Association
PARTNER	– Placement of Aortic transcatheter Valves
PCI	– Percutaneous coronary intervention (перкутанна коронарна интервенция)
RAAS	– Ренин-ангиотензин-алдостероновата система
RWT	– Relative wall thickness (относителна дебелина на камерната стена)
SAVR	– Surgical aortic valve replacement (хирургична смяна на аортната клапа)
STS	– Society of Thoracic Surgery
TAVI	– Transcatheter aortic valve implantation (транскатетърно имплантиране на аортна клапа)
TNFα	– Tumor necrosis factor α (туморнекротизиращ фактор α)
VARC	– Valve Academic Research Consortium
Vmax	– Максимална скорост на кръвотока през аортната клапа

Въведение

Транскатетърното имплантиране на аортна клапа (TAVI) се утвърди като ефективен и надежден метод за лечение на болни с тежка дегенеративна аортна стеноза (AoC) и висок периперативен риск при конвенционално кардиохирургично лечение. От 2007 г., когато започва прилагането на тази методика в света, броят на ежегодно проведените транскатетърни аортни имплантации нараства лавинообразно.

Минимално инвазивният характер на TAVI, с възможност за бързо постпроцедурно възстановяване и ранна социализация на болните в напреднала възраст и с други придружаващи заболявания го прави привлекателна алтернатива на кардиохирургичната смяна на аортната клапа (SAVR).

Успоредно с нарастване на средната възраст на населението в развитите страни, нараства и честотата на клапните заболявания, сред които най-голям дял има дегенеративната AoC, което я прави социалнозначим проблем.

Голям брой клинични проучвания и резултати от национални регистри потвърждават добрите резултати след TAVI по отношение на смъртността и клиничната симптоматика при тази високорискова група болни. Тези резултати са свързани с комбинация от фактори, като повишаване на опита на интервенционалните екипи, подобрена селекция на болните, технологичния напредък в производството на клапи за транскатетърно имплантиране и оптимизираните пери- и постпроцедурни грижи за пациента.

В светлината на съвременните разбирания за ремоделирането на лявата камера (ЛК) интерес представлява въздействието на TAVI върху този процес. Литературните данни по този въпрос са оскъдни и противоречиви. Всичко това ни мотивира да проведем клинично проучване относно ефекта на TAVI върху функцията и ремоделирането на ЛК и значението на допълнителни фактори, които могат да го повлияят, като пол, митрална регургитация (MP) и паравалвуларна аортна регургитация (ПВР).

1. Цел, задачи и методология

1.1. Цел и задачи

Цел:

Да се проследи и анализира въздействието на TAVI върху процесите на ремоделиране на ЛК.

За постигане на целта си поставихме следните **задачи**:

1. Да се проследи и анализира въздействието на TAVI върху клиничната картина и проявите на сърдечна недостатъчност при болни с тежка AoC.
2. Да се проследят и анализират ехографските критерии за ремоделиране на лява камера след TAVI: индекса на левокамерната маса (LVMi) и относителната дебелина на камерната стена (RWT) и определените според тях модели на ремоделиране на лява камера.
3. Да се проследят и анализират биохимичните и неврохуморалните маркери свързани с процеса на ремоделиране на лява камера след TAVI.
4. Да се изследват и анализират разликите между двата пола по отношение въздействието на TAVI върху хипертрофията и ремоделирането на ЛК.
5. Да се оцени ролята на други фактори, като съпътстваща митрална регургитация и паравалвуларна аортна регургитация след TAVI върху процеса на обратно ремоделиране на ЛК.

1.2. Хипотези:

1. TAVI води до клинично подобрене по отношение на симптоматиката и степента на сърдечната недостатъчност при болни с тежка AoC.
2. TAVI оказва благоприятен ефект върху процеса на обратно ремоделиране и регресията на хипертрофията на лява камера при болни с тежка AoC.
3. Полът е фактор променящ съществено въздействието на TAVI върху хипертрофията и ремоделирането на лява камера.

4. Неврохуморални и биохимични маркери, като NT-proBNP, TNF- α , IL 6 и CRP участват в ремоделирането на лява камера и могат да служат за оценка на ефекта на TAVI върху този процес.
5. Допълнителни фактори, като митрална регургитация и пара-валвуларна аортна регургитация след TAVI имат негативен ефект върху процесите на обратно ремоделиране и регресия на левокамерната хипертрофия след TAVI.

1.3. Предмет и обект на проучването

Предмет на изследването е въздействието на TAVI върху функцията и ремоделирането на лява камера оценени чрез ехографски показатели и биохимични маркери.

Обект на изследването са болни с тежка дегенеративна аортна стеноза и висок периперативен риск при конвенционална кардиохирургия за смяна на аортната клапа, при които е проведена TAVI с достъп през феморална артерия.

1.4. Материал и метод

В научното проучване са обхванати общо 141 болни с тежка дегенеративна аортна стеноза и висок периперативен риск при конвенционална кардиохирургия за смяна на аортната клапа, при които е проведена TAVI чрез достъп през феморална артерия. Изследването е проведено в Charite University Hospital, Campus Mitte (Berlin, Germany), през периода 2009 – 2015 г.

TAVI е проведена при болни с високостепенна дегенеративна AoC с висок периперативен риск при конвенционално хирургично протезиране на аортната клапа чрез отворена стернотомия и естракорпорално кръвообръщение. За изчисляване на риска са използвани общоприетите рискови калкулатори logistic EuroSCORE (> 20), модифицираният EuroSCORE II (> 6) и STS (> 10). Селектирането на болните е извършено съгласно препоръките на ACCF/AATS/SCAI/STS Expert Consensus Document on Transcatheter Aortic Valve Replacement от 2012 година:

- **Включващи критерии за TAVI:**

1. Дегенеративна аортна стеноза с калцификати, отговаряща на следните ехографски критерии: среден градиент, над 40 ммHg или скорост на кръвотока през аортната клапа (V_{max}) по-голяма от 4 м/сек, и аортна клапна площ (AVA), по-малка от 0,8 см², или индекс на AVA (AVAi), по-малък от 0,5 кв. см/м². Измерванията на AVA са направени до 45 дена преди процедурата.
2. Един интервенционален кардиолог и двама опитни кардиохирурзи трябва да са съгласни, че болният има противопоказания или висок периоперативен риск за хирургична смяна на аортната клапа (SAVR). Консултът с хирурзите трябва да определи медицинските или анатомични фактори, довели до това заключение, и да е придружен от изчисления чрез STS периоперативен риск. Поне един от кардиохирурзите трябва да извърши физикален преглед на пациента.
3. Болните трябва да имат симптоми в резултат на AoC, а не от придружаващите заболявания и функционалният клас на сърдечната недостатъчност по NYHA да бъде II или по-висок.

- **Исключващи критерии за TAVI:**

1. Миокарден инфаркт с давност, по-малка от 1 месец;
2. Вродена уникуспидна или бикуспидна клапа или клапа без калцификати;
3. AoC с доминираща аортна регургитация (AoP), по-тежка от III степен;
4. Хемодинамична или респираторна нестабилност, изискваща инотропни средства, механична вентилация или механичен сърдечен асистент до 30 дни, преди клиничната оценка на болния;
5. Нужда от спешно хирургично лечение, независимо от причината;
6. Хипертрофична кардиомиопатия със или без обструкция на изходния тракт на лявата камера;
7. Тежка левокамерна дисфункция с фракция на изтласкване, по-малка от 20%;
8. Тежка пулмонална хипертония или дисфункция на дясна камера;

9. Ехокардиографски данни за сърдечен тумор, тромб или вегетация;
10. Противопоказания или свръхчувствителност към всички антикоагуланти или невъзможност за прилагане на антикоагуланти по време на TAVI процедурата;
11. Аортен анулус, по-малък от 18 мм или по-голям от 25 мм, оценен чрез ехокардиографско измерване (тези граници на размера могат да се променят според размера на предлаганите от производителите клапни протези);
12. Доказан с ядрено-магнитен резонанс (CMR) мозъчно-съдов инцидент през последните 6 месеца;
13. Бъбречна недостатъчност (креатинин, по-висок от 3.0 mg/dl) и/или краен стадий на бъбречно заболяване, изискващо хронична хемодиализа.
14. Очаквана продължителност на живота, по-малка от 12 месеца, в резултат на придружаващи несърдечни заболявания;
15. Тежка деменция;
16. Сигнификантно аортно заболяване, включващо аневризма на коремна или гръдна аорта с диаметър 5 см или повече, силно нагъната аорта, атерома на аортната дъга (особено с дебелина над 5 мм, протрузваща или улцерирала), абдоминална или торакална аорта с малък диаметър.
17. Високостепенна митрална регургитация.

- **Предварителна оценка на болните за транскатетърно имплантиране на аортна клапа:**

Предварителната оценка на болните е направена по ехокардиографски, инвазивни и мултисрезова компютърна томография (MSCT) критерии:

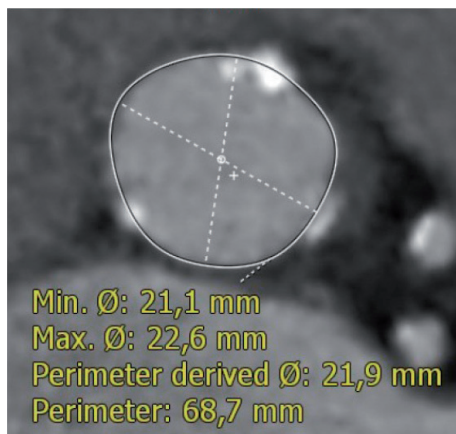
1. При всички болни е снета подробна клинична и сърдечносъдова анамнеза.
2. Оценено е функционалното им състояние по отношение на сърдечна недостатъчност по класификацията на NYHA и ангинозна симптоматика по Канадската класификация.
3. За крайния резултат при TAVI е от критично значение детайлното изследване на анатомичните характеристики и подбора

на клапна протеза с подходящ размер за всеки индивидуален болен.

Анатомични характеристики, важни за определяне на размера на клапната протеза:

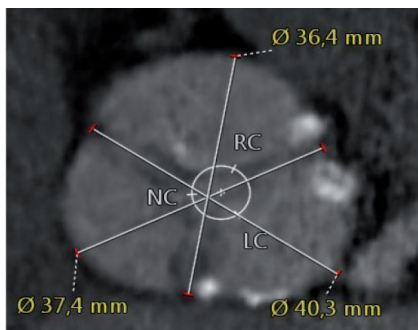
✓ *от първостепенно значение:*

Аортен анулус: Равнината, в която се измерва, е наречена базална или равнина на аортния анулус. Обикновено той не е правилна окръжност, така че нито един самостоятелно измерен диаметър не дава възможност за точно определяне на размера на необходимата клапна протеза. За тази цел се използват няколко диаметъра, а най-прецизна е оценката чрез измерване на периметъра на анулуса. Размерите, на които трябва да отговаря, са: диаметър от 18 до 29 мм, периметър от 56,5 до 91,1 мм, площ от 2 545 до 6 605 мм/кв. (Фиг. 1).



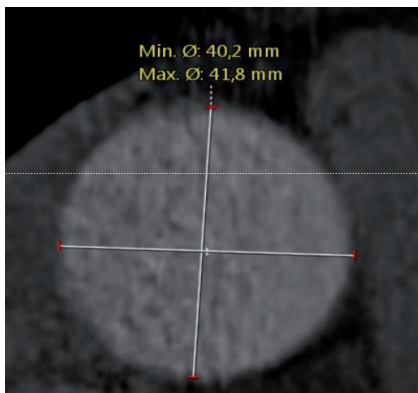
Фиг. 1. MSCT измерване на аортен анулус

Синуси на Valsalva: Определянето на ширината на синусите на Valsalva е важно, тъй като дава сигурност, че след имплантиране на клапната протеза ще има достатъчно добър кръвоток през коронарните артерии (Фиг. 2).



Фиг. 2. MSCT измерване на диаметър на ниво синуси на Valsalva

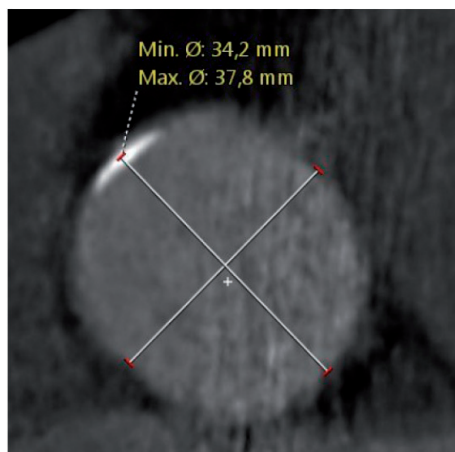
Възходяща аорта: от лявата камера до аортната дъга. Диаметърът на възходящата аорта се измерва, за да е сигурно, че ще има адекватен контакт между стената на аортата и рамката на клапната протеза (Фиг. 3).



Фиг. 3. MSCT измерване на диаметъра на възходяща аорта

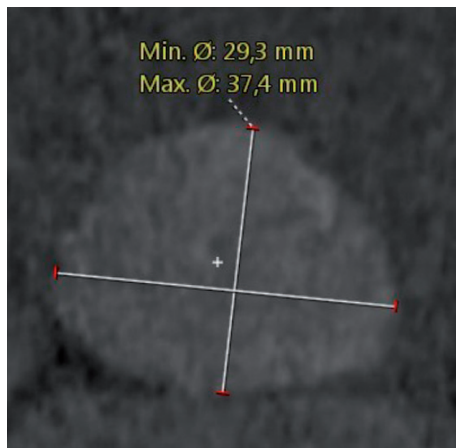
✓ от второстепенно значение:

Местоположение на остиумите на коронарните артерии: Обикновено излиза един от левия и един от десния коронарен синус. Левият коронарен остиум нормално е разположен по-близо до аортния анулус (Фиг. 4).



Фиг. 4. MSCT измерване на диаметъра на ниво сино-тубуларна връзка

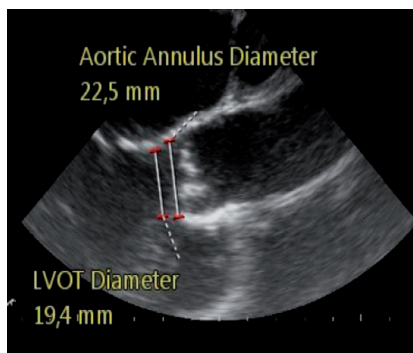
Изходен тракт на лявата камера: Разположен непосредствено под аортния анулус, ограничен от междукамерния септум, от една страна, и предно митрално платно – от другата страна. Има елиптична форма, която се променя по време на сърдечния цикъл (Фиг. 5).



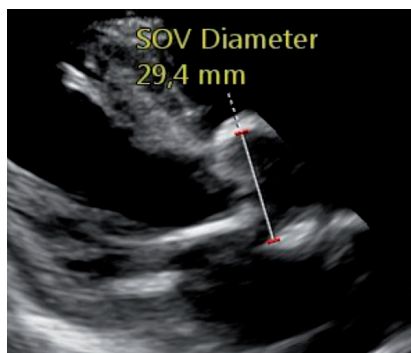
Фиг. 5. MSCT измерване на диаметрите на изходния тракт на ЛК

4. При всички болни е проведена трансторакална и транsezофагеална ехокардиография (ЕхоКГ) според препоръките на Американското дружество по ехокардиография и Европейското дружество по ехокардиография за определяне на тежестта на AoC според AVA, скоростта на трансаторния кръвоток и градиента на налягането през аортната клапа; наличието на промени в геометрията на лявата камера, помпената функция на лявата камера; данни за митрална и/или аортна регургитация.

Трансторакална ехокардиография: Парастернална позиция по дългата ос е използвана за измерване на диаметъра на изходния тракт на лявата камера, диаметъра на аортния анулус (Фиг. 6), диаметъра на нивото на синусите на Valsalva (Фиг. 7), диаметъра на нивото на синотубуларната връзка и диаметъра на възходящата аорта 40 мм над нивото на аортния анулус.



Фиг. 6. ЕхоКГ измерване на аортен анулус и изходен тракт на ЛК



Фиг. 7. ЕхоКГ измерване на диаметъра на ниво синуси на Valsalva

Измерена е също дължината на нативните клапни платна и нейното отношение към разстоянието между аортния анулус и синотубуларна връзка. В парастернална позиция по късата ос на ниво аортна клапа е измерена ширината на коронарните синуси. От върхова позиция при четирикухинен образ е оценена тежестта на налична митрална регургитация. Помпената функция на лявата камера е оценена чрез измерване фракцията на изтласкване (ФИ) по Simpson.

5. *Диагностична сърдечна катетеризация и ангиографска оценка, която включва:*

Коронарна ангиография: Оценена е анатомията на лява и дясна коронарни артерии по отношение на местоположението на остиумите и наличието на съпътстваща коронарна атеросклероза. При болните със сигнификантни коронарни стенози, които са в проксималните сегменти на коронарните артерии и стесняват лумена на съда с повече от 50%, е проведена перкутанна коронарна интервенция (PCI). PCI е проведена поне 30 дена преди планираната TAVI и са използвани медикамент излъчващи коронарни стентове. При всички болни е постигнат оптимален ангиографски резултат.

Вентрикулография на лявата камера: Проведена е с 6 Fr. Pigtail катетър с инжектиране на 35 мл рентген-контрастно вещество с концентрация 320 мг/дл. при скорост 12 мл/сек. Измерени са обемите и помпената функция на лявата камера, както и наличието и степента на съпътстваща митрална регургитация. Чрез манометрично измерване е определен пиковият и средният градиент на налягане през аортната клапа и теледиастолното налягане в лявата камера (ТДНЛК).

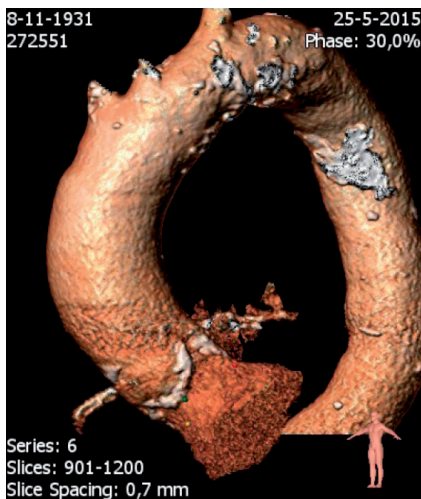
Аортография на възходяща аорта и аортна дъга: Аортографията е извършена в две проекции – лява коса краниална и дясна коса проекция. Проведена е с 6 Fr. Pigtail с рентген-контрастно вещество с концентрация 320 мг/дл., като са инжектирани 40 мл със скорост 12 мл/секунда. Оценено е наличието на аортна регургитация и нейната степен. Проведени са следните измервания: диаметър на аортния анулус, диаметър на нивото на синусите на Valsalva, диаметър на ниво на синотубуларната връзка, диаметър на възходящата аорта, ъгълът между равнината на аортния анулус и дългата ос на лявата камера, отошението на дължината на нативните платна на аортната клапа към разстоянието между нивото на аортния анулус и синотубуларната връзка.

Аортография на торакална и абдоминална аорта: Оценени са по отношение на диаметър, ангулации и наличие на тежки калцификации.

Ангиография на периферни съдове (феморални и илиачни артерии): Изследвани са лява и дясна илиачни артерии и лява и дясна феморални артерии до нивото на бифуркациите им. Периферните съдо-

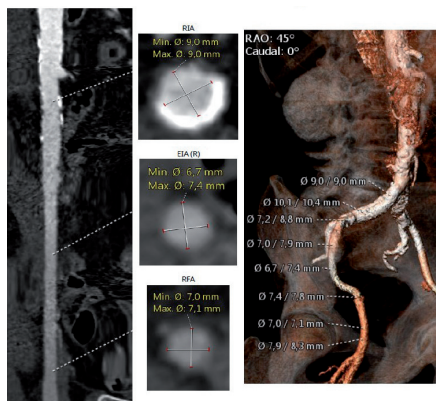
ве са оценени по отношение на техния минимален диаметър, който не трябва да бъде по-малък от 6 мм, наличие на ангулации, наличие на калцификати и стенозиращи атеросклеротични плаки. Чрез тези критерии е оценен рискът за възникване на съдови усложнения по време на процедурата по имплантиране на клапната протеза с използване на артериален интродюсер с диаметър 18 Fg. и преминаването по него с въвеждащата система за TAVI. При тази ангиография се избира мястото за пунктиране на феморалната артерия според нивото на нейната бифуркация и ингвиналният лигамент.

6. *При всички болни е проведен MSCT с мултидетекторен СТ скенер със 128 среза и електрокардиографски (ЕКГ)-тригер. При това изследване са извършени:*
 - Топограма на гръдния кош;
 - Определяне на размерите и изследване на анатомията на аортния корен (Фиг. 8);



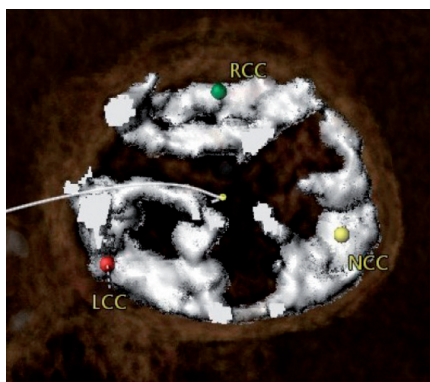
Фиг. 8. MSCT реконструкция на аортен корен и аортна дъга

- Определяне на диаметъра и изследване на анатомията на периферните съдове (феморални и илиачни артерии) (Фиг. 9).



Фиг. 9. MSCT реконструкция и измерване на периферните съдове за достъп

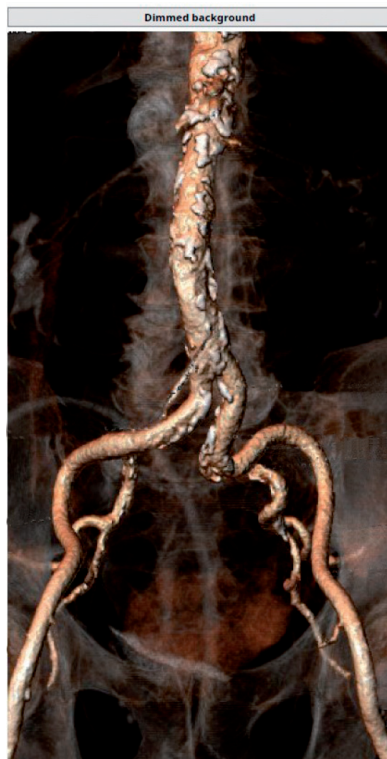
Протоколът за сканиране е подобен на този при изследване на коронарните артерии. Целта е да се получи адекватно насищане с контраст в зоната на интерес (лява камера, аорта или периферните съдове за достъп). Резолюцията трябва да бъде оптимизирана за редуциране на артефактите от движението на сърцето и да бъде достатъчно висока за детайлно визуализиране на дистрибуцията на калциеви отлагания по аортните клапни платна (Фиг. 10), както и по феморалните и илиачни артерии.



Фиг. 10. MSCT дистрибуция на калциевите отлагания

Болният е предварително инструктиран да лежи неподвижно по време на изследването въпреки субективните усещания за топлина или парене при инжектиране на рентген-контрастното вещество, както и да задържа дишането си за 10 – 15 секунди в края на инспириума. При сърдечна честота над 65/минута е проведено титриране с бетаблокери. Изследваната зона се простира над аортната дъга и под сърдечния връх. Минималната изследвана зона е на 10 мм под аортния анулус и на 70 мм над него. Реконструкцията на изображението е извършена по време на систола. По време на изследването са спазени следните изисквания: колимация на детектора 0,4 – 0,625 мм; дебелина на среза по-малко от 1 мм; припокриване на срезовете 0,4 мм; използвано е рентген-контрастно вещество в концентрация 320 мг/мл или по-висока в количество 80 до 100 мл и скорост на интравенозно инжектиране 4 до 6 мл/сек.

За изследване на периферните съдове за достъп е проведен MSCT с рентген-контрастно вещество без ЕКГ тригер. Използван е стандартен ангиографски CT протокол. Зоната на интерес при TAVI с трансфеморален достъп включва коремната аорта над нивото на артерия целиака и надолу до главата на бедрената кост. Използван е срез, по-малък от 1 мм, с малко припокриване (Фиг. 11).



*Фиг. 11. MSCT реконструкция на
коремна аорта,
илиачни феморални артерии*

Трябва да се има предвид, че аортният анулус не е разположен в една равнина с човешкото тяло (аксиална, сагитална, коронарна и др.). Честа грешка е срезът при СТ скенирането да преминава през коронарните синуси или през изходния тракт на лявата камера. За избягване на подобна грешка е проведено преформатиране в различни равнини по метода на Shultz. Това преформатиране е критично важно за измерване на анулуса на аортната клапа и подбора на подходящ размер на клапната протеза. Същият метод се използва и за измерване на останалата част на аортния корен: ширина на коронарните синуси, височина и диаметър на възходящата аорта.

- **Препроцедурна оценка на ремоделирането на лявата камера:**

За целите на проучването бяха направени изчисления за стойностите на индекса на левокамерната маса (LVMi), относителната дебелина на левокамерната стена (RWT) и хуморалните и биохимични маркери.

- *Маса на лява камера (LVM)* по формулата на Devereux. Изчислен е LVMi спрямо телесната площ. Лявокамерната хипертрофия е дефинирана, като $LVMi > 110$ гр/м. кв. при жените и 125 гр/м. кв. при мъжете;
- *Изчислението на RWT* е направено по формулата ($2 \times$ диастолна дебелина на задната стена на ЛК)/теледистолен диаметър на ЛК = RWT. Стойностите на RWT са използвани за категоризиране на хипертрофията на лявата камера, като концентрична (при $RWT \geq 0,42$) или ексцентрична (при $RWT < 0,42$). $RWT \geq 0,42$ без повишен LVMi се дефинира като концентрично ремоделиране.
- *Хуморалните и биохимични маркери* бяха измерени както следва: N-terminal proB-type natriuretic peptide (NT-proBNP) (ElecSys; Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany), Interleukin 6 (IL 6) и Tumor necrosis factor α (TNF- α) (IMMULITE; Siemens, Eschborn, Germany), CRP (Roche Diagnostic GmbH). Стойностите на NT-proBNP бяха изключени от изследването при болните на хемодиализа и при тези със стойности на серумния креатинин, по-големи от $1,5$ мг/дл.

- **Техника за транскатетърно имплантиране на аортна клапа:**

За провеждане на TAVI са използвани официално одобрените в Европейския съюз и САЩ два вида клапни протези – саморазгъващата се CoreValve (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota) и балонно разгъващата се SAPIEN (Edwards Lifesciences, Irvine, California).

- *Анестезиологичен план:* Поради тежкото клинично състояние на пациентите, селектирани за TAVI, присъствието на анестезиологичен екип със специфични умения в областта на кардиологията е задължително за пери- и постоперативните грижи в колаборация с кардиолог и кардиохирург.

- **Предварителната анестезиологична оценка включва:**

1. Запознаване с клиничния статус на болния:
 - *Ехокардиографски резултати* (AVA, аортен клапен градиент, фракция на изтласкване на лявата камера, наличие на белодробна артериална хипертония);
 - *Ангиографски резултати* (статус на коронарните артерии);
 - *МССТ данни* (анатомия на аортата, анатомия и локализация на мястото за периферен съдов достъп);
 - *Ритъмни и проводни нарушения на сърцето* (синусов ритъм, предсърдно мъждене, пълен десен бедрен блок, постоянен електрокардио стимулатор (ПЕКС));
 - *Коморбидитет* (белодробни, бъбречни или неврологични заболявания, метаболитни нарушения, ортопедични проблеми);
 - *Състояния на дихателните пътища* (възможни проблеми при интубация, затлъстяване, сънна апнея);
 - *Приемани медикаменти и известни алергии.*
2. Преглед на процедурната стратегия съвместно с интервенционния кардиолог и при необходимост и с кардиохирург.
3. Пациентите са предварително детайлно запознати с техниката на извършване на процедурата и вида на използваната анестезия и са подписали информирано съгласие.

- **Обща анестезия е използвана при болните със:**
 - Висок риск от остра сърдечна или дихателна недостатъчност: болни с ортопнея, висок клас сърдечна недостатъчност по NYHA, плеврален излив, тежка белодробна артериална хипертония;
 - Висок риск от травмиране на периферните съдове за достъп, възникване на хеморагии, вероятност за провеждане на кардиопулмонална ресуситация;
 - Проблеми при интубация на дихателните пътища: доказани или очаквани;
 - Невъзможност за заемане на неподвижно положение за продължително време;
 - Анамнеза за странични ефекти от седативни средства;
 - Затруднена комуникация с болния.

- **Локална анестезия с дълбока седация е използвана при болните със:**
 - Тежък емфизем или хронична обструктивна белодробна болест;
 - Когато не е необходимо използване на трансезофагеална ЕхоКТ по време на имплантацията;
 - При отказ на болния от обща анестезия.

- **Транскатетърно имплантиране на аортна клапа**
TAVI при всички болни беше проведено чрез достъп през феморалната артерия в следните стъпки:
 1. *Съдов достъп:*
 - Пункция по Seldinger на феморалната вена на противоположната страна, на определената за входно място при имплантиране на клапата. Поставяне на 22 см. 6 Fr. интродюсер FastCath, по който в дясната камера е въведен електрод за временна електрокардио стимулация с балон на върха Swan – Ganz PCG (Edwards Lifescience).
 - Пункция по Seldinger на феморалната артерия на противоположната страна, на определената за входно място при

имплантиране на клапата. Поставен 22 см. 6 Fr. интродюсер FastCath, по който е въведен 6 Fr. Pigtail катетър до бифуркацията на аортата.

- Пункция по Seldinger на входното място за имплантиране на аортната клапа. Прецизното избиране на мястото на тази пункция е важно за избягване на последващи съдови усложнения. Това налага пункцията да бъде извършена под ангиографски контрол чрез инжектиране на рентген-контрастно вещество през въведения предварително до бифуркацията на аортата Pigtail катетър и да бъде на нивото на средната част на главата на бедрената кост.
 - При всички болни е използван Prostar XL (Abbot Vascular, Abbott Park, Illinois) 18 Fr. за перкутанно затваряне на пункционното място на артерия феморалис в края на процедурата, което изключва използването на хирургичен съдов достъп чрез открита артериотомия и позволява ранно раздвижване на болния (на 12 час) и скъсява болничния престой (до 48 часа).
 - Поставяне на 40 см 18 Fr. артериален интродюсер в артерия феморалис. При всеки болен беше приложен интравенозно болус Heparin (70 U/kg) за достигане на АСТ 250 – 300 сек.
2. *Преминаване през нативната аортна клапа:*
- Въведеният до бифуркацията на аортата Pigtail се придвижва ретроградно до възходящата аорта и се позиционира в некоронарния синус.
 - За преминаване през стенозиралата аортна клапа в лява камера са използвани 0.035" диагностичен водач с прав връх и диагностичен коронарен катетър Amplatz LII, въведени през поставения 18 Fr. интродюсер.
 - След позициониране на Amplatz LII в лявата камера се изважда диагностичният водач и на негово място се въвежда 260 см. 0.035" с предварително оформен връх твърд водач Amplatz Super Stiff (Boston Scientific), който се позиционира внимателно във върха на лява камера, а диагностичният водач се изважда.

3. *Балонна валвулопластика:*

- При всички болни преди имплантиране на клапната протеза е проведена балонна валвулопластика с VACS II (OSYPKA) 20–22/50 мм, въведен по твърдия водач, позициониран в лявата камера.
- Преди въвеждането на балона през клапата е проведен тест за бърз пейсинг с честота 180/мин. Успешният тест демонстрира захващане 1:1 и незабавен срив на артериалното налягане.
- Балонът за валвулопластика се въвежда през аортната клапа, така че аортният анулус да бъде по средата на балона. Инициира се бърз пейсинг с честота 180 – 200/ мин. Раздуването на балона започва след като се отчете срив на артериалното налягане с почти пълно изглаждане на кривата на налягането.
- Балонът се раздува с физиологичен серум и рентген контрастно вещество в съотношение 5:1. В края на инфлацията не трябва да има останала талия на балона на нивото на аортната клапа (Фиг. 12). Едва когато балонът е напълно свит, се спира бързото сърдечно пейсиране.

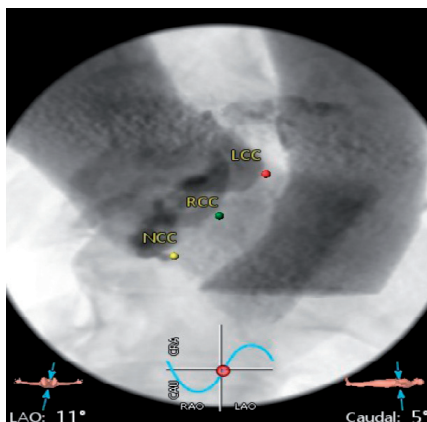


Фиг. 12. Балонна валвулопластика

- Свитият балон се изважда, като при това е важно да не се изгуби позицията на твърдия водач в лявата камера.

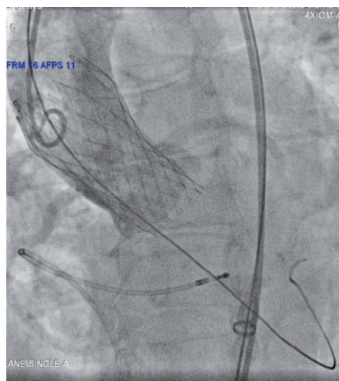
4. *Имплантиране на аортна клапна протеза:*

- По време на балонната валвулопластика клапата за транскатетърно имплантиране трябва вече да бъде подготвена от специално обучен лекар или техническо лице. Това означава клапната протеза да бъде проверена, промита по съответния протокол и кримпирана в съответната въвеждаща система.
- Клапата със съответната въвеждаща система се доставя по твърдия водач през 18 Fr. артериален интродюсер до нивото на аортната клапа. Преминаването през дъгата на аортата не трябва да бъде с голямо усилие или много движения, за да се избегне рискът от дисекация или откъсване на емболи от стената на аортата.
- От критично значение е клапата да бъде имплантирана прецизно на нивото на аортния анулус. За тази цел е важно имплантирането да става в ангиографска проекция, която е перпендикулярна на оста на клапата. Ангиографски ориентирни са коронарните синуси, които трябва да лежат в една равнина (Фиг. 13), Pigtail катетърът, разположен на дъното на некоронарния синус, и фабричните маркери на самата клапна протеза и нейната въвеждаща система.



Фиг. 13. Правилна проекция за имплантиране на клапата

- След достигане на желаната позиция на клапата тя се имплантира при включен бърз пейсинг.
- Въвеждащата система се изтегля едва след като е сигурно, че клапата е отделена напълно от нея (Фиг. 14).



Фиг. 14. Имплантирана CoreValve 26 mm

5. Проверка на резултата:

- След имплантиране на клапата е проведена аортография, с която е оценена позицията на клапата и наличието на централна или паравалвуларна регургитация.
- Чрез въвеждане на Pigtail катетър в лявата камера е изваден атравматично твърдият водач и са измерени наляганията в лявата камера, като и наличието на остатъчен градиент след имплантиране на клапната протеза.

6. Затваряна на феморалната артерия:

- 18 Fr. артериален интродюсер е изваден от феморалната артерия по диагностичен водач, като едновременно с това се стягат шевове на предварително поставения Prostar XL.
- При всички болни след затваряне на входното място е проведена контралатерална ангиография на илиачната и феморалната артерия с Pigtail 6 Fr. за установяване на евентуално усложнение – дисекция, тромбоза или кървене.

- След изваждане на Pigtail катетъра и интродюсера от противоположната феморална артерия тя е затворена с AngioSeal 6 Fr.

• **Постпроцедурни грижи**

След приключване на процедурата по имплантиране на аортната клапна протеза болните постъпват в интензивно кардиологично отделение за 24 до 48 часа, където се мониторира артериалното налягане за 24 часа и сърдечният ритъм за 24 до 48 часа, провеждат се лабораторни изследвания: кръвна картина (хемоглобин, левкоцити и тромбоцити) на всеки 4 часа, неколнократно са изследвани сърдечни ензими, ежедневно е правена електрокардиограма (ЕКГ). При всеки болен беше назначена натоварваща доза с Clopidogrel 600 мг перорално. Екип от кардиолози и реаниматор следят за възможни постпроцедурни усложнения, като:

➤ *Хемодинамични нарушения*

- Хипотония, която може да настъпи при болни с подчертана септална хипертрофия, малка левокамерна кухина или подчертано редуциране на насрещния товар след TAVI. Диагностицира се чрез ехокардиография в края на процедурата и ехокардиографска проверка за перикарден излив 1 час след процедурата. Изисква корекция с вливания за осигуряване на обем и повишаване на предварителния товар и удължаване на диастолата с прилагане на бетаблокери.
- Хипертония в резултат на повишен контрактилитет и остра редукция на насрещния товар, повишен сърдечен дебит и систолно артериално налягане или нелекувана предшестваща хипертонична болест. Повишава риска от кръвоизливи, миокардна исхемия и сърдечна недостатъчност. При необходимост са използвани медикаменти с кратък плазмен полуживот (натриев нитропрусид, както и АСЕ-инхибитори и диуретици).
- Застойна сърдечна недостатъчност – болните се следят за аускултаторна находка, ехокардиографски и рентгенови данни, следи се водният баланс.

➤ *Ритъмни и проводни нарушения*

- При поява на проводни нарушения, като SA-блок SS-синдром и AV блок, болните се мониторират за 48 часа, като електродът за временния електрокардиостимулатор се оставя за същия период от време. Постоянен електрокардиостимулатор се имплантира при следните показания: AV блок III степен (ПЕКС се имплантира в същия ден), при I или II степен AV блок, свързан с хемодинамична нестабилност, с новопоявил се ляв бедрен блок или с увеличаващо се забавяне на AV провеждането; SA-блок, бавно предсърдно мъждене, SS-синдром с хемодинамична нестабилност. В случаите на предшестваш бифасцикуларен или трифасцикуларен блок, както и при тахи-брадиаритмии, изискващи лечение с негативни хронотропни медикаменти, ПЕКС беше имплантиран преди провеждането на TAVI.
- Случаите на синусова тахикардия се коригират с прилагане на бетаблокер поради повишен риск от кървене, перикарден излив, ангинозна симптоматика.
- Предсърдно мъждене – При поява на предсърдно мъждене, което настъпва сравнително често след TAVI (по лит. данни до 25%), се налага контрол на сърдечната честота с брадикардни средства и /или на сърдечния ритъм с амиодарон, както и назначаване на орален антикоагулант.
- Надкамерни и камерни тахикардии възникват рядко след TAVI и се лекуват според рутинната практика.

➤ *Съдови усложнения*

- Настъпват рядко, когато по време на процедурата кръвозагубата е малка и е проведена финална ангиография на бифуркацията на аортата и илио-феморалния сегмент след изваждане на интродюсера. Постпроцедурно след 1 час се изследват стойностите на хемоглобин, хематокрит и тромбоцити. Мястото на съдов достъп се проверява на всеки 15 мин. през първите два часа за появата на хематом и запазена периферна циркулация на крайника. Следи се за признаци за ретроперитонеален хематом, като коремна болка, цвят на

кожата и лигавиците, артериално налягане. При признаци за голямо кървене може да се наложи повторна ангиография и имплантиране на покрит стент.

➤ *Неврологични усложнения*

- Ежедневно болните се изследват за моторен или сензорен неврологичен дефицит. Рискът е повишен при предсърдно мъждене или съпътстваща каротидна атеросклероза. При нужда може да бъде проведен СТ-скенер за изключване на интракраниално кървене.
- Постпроцедурният делириум, свързан с използването на рентген-контрастно вещество, е относително чест при възрастни и полиморбидни болни.

➤ *Нефрологични усложнения*

- Бъбречна дисфункция настъпва по-често при предшестващи бъбречни заболявания, хемодинамична нестабилност, висока доза на използваното рентген-контрастно вещество. Постпроцедурно се проследяват нивата на креатинин, креатенинов клирънс и серумните електролити. Провежда се внимателна пре- и постпроцедурна хидратация. При значително повишаване на стойностите на серумния креатинин може да се наложи хемодиализа.

➤ *Инфекции*

- Полиморбидните пациенти са с повишен риск от перипроцедурни инфекции. При TAVI се провежда антибиотична профилактика, както при болните за кардиохирургично лечение с нови генерации цефалоспорины (най-често Cefuroxim). След TAVI стойностите на CRP често са повишени, което може да се дължи на възпалителна реакция към протезата, травмата на периферния съд за достъп, но може и да е белег за инфекция на респираторния или уринарния тракт.

При липса на усложнения болните бяха изписани между 3. и 5. ден след процедурата.

Преди изписването при всички болни е проведена ехокардиографска оценка на:

- Функция на клапната протеза (градиент на налягането, AVA, ПВР); Степента на постпроцедурната ПВР беше измерена с цветен Doppler при трансторакална ехография.
- Миокардна функция (размери на лявата камера, фракция на изтласкване на лявата камера, пулмонално артериално налягане);
- Съпътстващи клапни дисфункции (митрална регургитация, трикуспидална регургитация);
- Перикарден излив.

• **Проследяване на болните след транскатетърно имплантиране на аортна клапа по отношение на ехокардиографските критерии и хуморалните и биохимични маркери:**

Ехокардиографските параметри, както и стойностите на хуморалните и биохимичните маркери са оценени преди процедурата, на 7. ден, на 3. месец, на 6. месец и на 12. месец след имплантиране на аортна клапа. Крайните точки за тези времеви интервали бяха анализирани според дефинициите на VARC и VARC 2.

За анализ и интерпретация на данните с оглед разкриване същността на наблюдаваните взаимозависимости са използвани **статистически методи**.

1. Описателни методи:

- А. Статистическа групировка на данните – признаците са подредени в зависимост от вида си в категорийни, степенни и интервални статистически редове и са представени в прости и сложни многомерни таблици.
- Б. Алтернативен анализ – представя структурното разпределение на качествените променливи (в брой и проценти).
- В. Вариационен анализ – за представяне на статистическото разсейване между случаите в изследваната съвкупност по разновидности на даден признак количествените променливи са представени със средна величина и стандартно отклонение.
- Г. Графичен метод – за онагледяване на изследваните променливи са използвани кръгово-секторни, лентовидни и стълбови диаграми.

2. Методи на статистическо оценяване

Определяни са 95% интервали на доверителност за средни величини и относителни дялове.

3. Методи за проверка на хипотези

- Параметрични методи: t-тест на Student – за сравнение на средни стойности и относителни дялове от две извадки), дисперсионен анализ (еднофакторен и многофакторен) при сравняване на повече от 2 средни величини.
- Непараметрични методи: критерий χ^2 (хи-квадрат) за анализ на категорийни признаци, Kruskal-Wallis тест.

Нивото на значимост на нулевата хипотеза е определено $p = 0,05$ (двустранен тест).

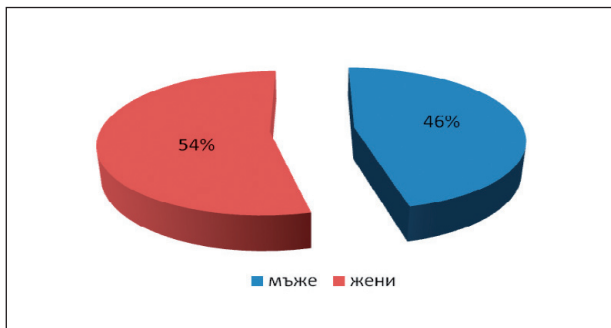
4. Корелационен анализ (параметрични и непараметрични методи) за изучаване на зависимости (корелации) между променливите величини.
5. Регресионен анализ за оценка на възможните функционални зависимости между две или повече случайни величини.

За изработване на графиките е използван софтуерен пакет Microsoft Office Excel 2010, а за статистически анализ на данните – статистическият пакет SPSS v. 15.0.

2. Анализ на резултатите от проведеното проучване

2.1. Демографски и клинични характеристики на изследвания контингент

В научното изследване са включени общо 141 болни с TAVI. Резултатите от демографския анализ показват, че в зависимост от пола са почти равномерно разпределени – 54% са мъже ($n = 65$), а 46% са от женски пол ($n = 76$) (Фиг. 15), със средна възраст за мъжете 77.1 ± 8.9 , а за жените 79.7 ± 9.2 .



Фиг. 15. Разпределение на пациентите по пол

Средната възраст при жените е малко по-висока от тази при мъжете, без да се установява сигнификантна разлика. Очаквано ръстът и телесната маса при жените са по-малки, като и телесната площ в сравнение с мъжете.

По отношение на коморбидитета прави впечатление, че исхемичната болест на сърцето (ИБС) е сигнификантно с по-висока честота при мъжете (73.8%) ($p = 0.004$). Подобни разлики се забелязват и в подгрупите с преживян миокарден инфаркт (МИ) ($p = 0.009$), аортокоронарен байпас (АКБ) ($p = 0.018$) или PCI ($p = 0.003$). При мъжете също така е значимо по-висока и честотата на захарен диабет (ЗД) ($p = 0.008$). Изходните характеристики са представени в таблица 1, таблица 2 и таблица 3.

Таблица 1. Изходни характеристики по отношение на демографски данни и рисковата стратификация

Показател	Общо n = 141	Мъже n = 65	Жени n = 76	P Value
Възраст (години)	78.5±9.1	77.1±8.9	79.7±9.2	ns
Телесна площ (m ²)	1.85±0.23	1.97±0.21	1.74±0.18	p < 0.001
Индекс на телесната маса (kg/m ²) BMI (kg/m ²)	26.4±5.1	26.91±4.66	25.97±5.36	ns
Logistic EuroSCORE (%)	20.2%±15.8	21.49±17.85	19.08±13.96	ns

Таблица 2. Изходни характеристики по отношение на съпътстващи сърдечносъдови заболявания и захарен диабет

Показател	Общо n = 141	Мъже n = 65	Жени n = 76	P Value
ИБС	61%	73.8%	50%	0.004
Предшествващ АКБ	12.8%	20%	6.5%	0.018
Предшествващ МИ	18.4%	27.6%	10.5%	0.009
Предшествваща PCI	41.8%	55.3%	30.2%	0.003
Артериална хипертония	90%	92.3%	88.1%	ns
Захарен диабет	40.4%	52.3%	30.2%	0.008
Периферна артериална болест	29.8%	33.8%	26.3%	ns
Хиперлипидемия	58.2%	60%	56.5%	ns
ПЕКС преди TAVI	20.5%	21.5%	19.7%	ns
Кардиовертер-дефибрилатор преди TAVI	3.5%	7.6%	0%	ns

Таблица 3. Изходни характеристики по отношение на коморбидитет

Показател	Общо n = 141	Мъже n = 65	Жени n = 76	P Value
Преходно нарушение на мозъчно-то кръвообръщение	5.6%	9.2%	2.6%	ns
Предшествващ мозъчен инсулт	7.8%	9.2%	6.5%	ns
ХОББ	30.5%	24.6%	35.5%	ns
Белодробна артериална хипертония	54.6%	55.3%	53.9%	ns
Пулмонално систолно артериално налягане	47.4±17.7	49.2±19.1	46.09±16.5	ns
Гломерулна филтрация (ml/min)	60.5±23.9	57.02±21.8	63.4±25.3	ns

2.2. Изходни ехокардиографски и инвазивни показатели

При анализ на предварителните ехокардиографски резултати и резултатите от инвазивното изследване се установи, че AVA и диаметърът на аортния клапен пръстен по абсолютни стойности са с по-малки размери при жените, отколкото при мъжете, което корелира с по-малкия ръст и телесна маса, измерени при жените. Когато са изчислени като индекс спрямо телесната площ, тази разлика се заличава. При жените ФИ на ЛК е сигнификантно по-висока от тази при мъжете ($p = 0.02$). При тях процентът на болните с $\text{ФИ} \leq 40$ е значимо по-нисък от този при мъжете ($p = 0.003$). Очаквано при жените диаметърът на общата феморална артерия, използвана за достъп по време на процедурата, е по-малък от този при мъжете, което отново е свързано с по-малкия им ръст (Таблица 4).

Таблица 4. Изходни ехокардиографски и инвазивни показатели

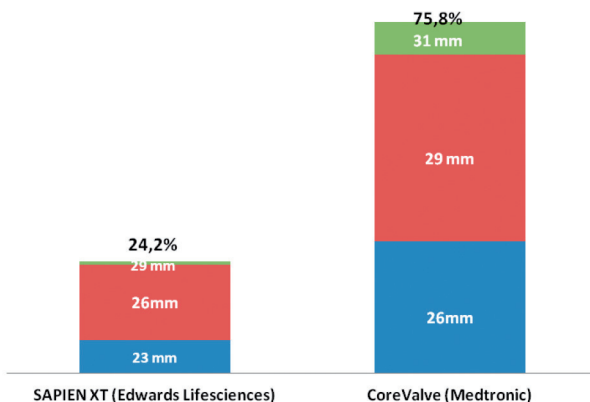
Показател	Общо n = 141	Мъже n = 65	Жени n = 76	P
Диаметър на аортния анулус (cm) (Annulus diameter (cm))	23.7±2.8	25.06±2.5	22.59±2.5	< 0.01
Аортна клапна площ (cm ²) (Aortic valve area (cm ²))	0.78±0.25	0.85±0.24	0.72±0.25	0.001
Индекс на аортната клапна площ (cm ² /m ²) (Aortic valve area index (cm ² /m ²))	0.42±0.14	0.43±0.13	0.41±0.15	ns
Градиент през Ао клапа – среден (Mean aortic gradient (mm Hg))	41.09±18.1	39.17±16.1	42.7±19.7	ns
Градиент през Ао клапа – пиков (Peak aortic gradient (mm Hg))	68.7±28.2	65.49±25.3	71.5±30.4	ns
V max (m/s)	4.03±0.9	3.9±0.84	4.1±0.98	ns
Аортна регургитация (Aortic regurgitation)				
0	19.9%	15.4%	23.7%	ns
1	63.1%	69.2%	57.9%	ns
2	13.5%	12.3%	14.5%	ns
3	1.4%	1.5%	1.3%	ns
ФИ на ЛК% (EF%)	50.6±12.1	47.8±13.6	53.05±10.1	0.02
ФИ% ≤ 40 (EF% ≤ 40)	18.4%	29.2%	9.2%	0.003
Сърдечен дебит (л/мин.)	3.9±1.0	4.3±1.1	3.5±0.9	< 0.01

Сърдечен индекс (л/мин/м ²)	2.1±0.5	2.2±0.5	2.1±0.5	ns
Пулмокапиллярно налягане (mm Hg)	19.2±8.5	20.1±9.7	18.4±7.3	ns
Обща бедрена артерия – диаметър (мм)	6.9±1.0	7.6±0.9	6.5±0.8	< 0.01

Инвазивно измереният сърдечен дебит при мъжете е сигнификантно по-голям по абсолютни стойности, но като индекс спрямо телесната площ няма разлика при двата пола.

2.3. Резултати след TAVI и свързаните с нея усложнения

При всички болни е проведена TAVI с достъп през феморална артерия, като при 75,8% е използвана саморазгъващата се клапа CoreValve (Medtronic), а при 24,2% балон разгъваната клапа SAPIEN XT (Edwards Lifesciences) (Фиг. 16).



Фиг. 16. Разпределение по вид и размер на използваната аортна клапна протеза

Оценка на резултатите от процедурата и свързаните с нея усложнения е направена съгласно препоръките от VARC 2. Установихме, че процедурен успех при TAVI е постигнат при 99,3% от болните. Само при една жена се наложи да се премине към спешна хирургична интервенция (0,7%).

Перипроцедурна тампонада настъпи при 2,1% от болните. Трябва да отбележим, че във всички случаи на тампонада като причина беше

установено използването на обикновен електрод в дясната камера за бърз пейсинг по време на клапната имплантация. След заменянето на използвания електрод с балонен не бяха наблюдавани случаи на тампонада.

Относително високата честота на кървене е за сметка на малки кръвоизливи (BARC тип 2). Животозастрашаващи кръвоизливи (BARC тип 3а) наблюдавахме при 7,1% от всички болни с тенденция честотата им да е по-висока при жените, но без да достига статистическа значимост (мъже – 4,6%; жени – 9,2%).

Усложненията от мястото на достъп също са с относително висока честота – до 92,9%, но само в 7,1% са големи (BARC тип 3а).

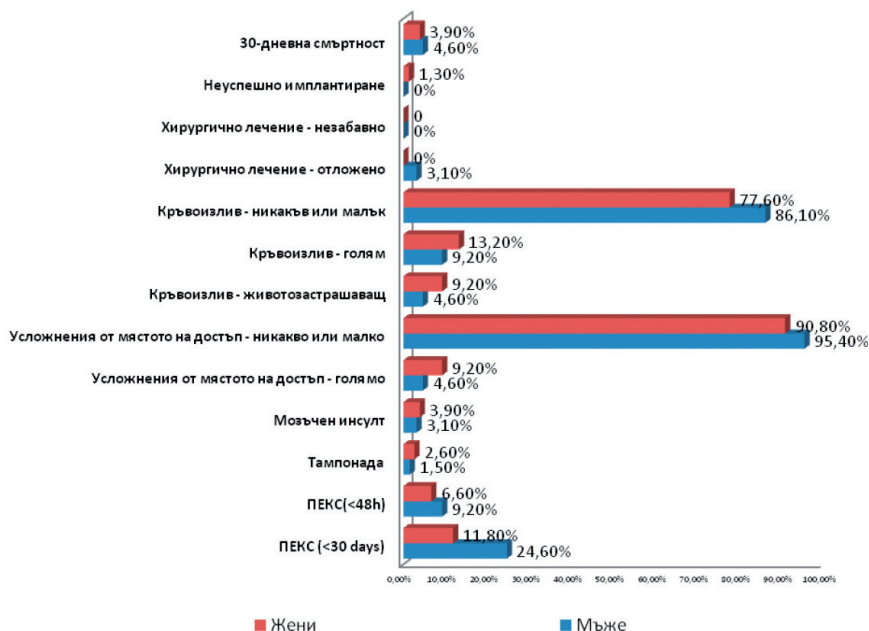
Имплантиране на ПЕКС или имплантируем кардиовертер дефибрилатор в първите 30 дни след TAVI беше необходимо при 17,7% от пациентите, без разлика при двата вида клапи.

Честотата на мозъчен инсулт достига до 3,5% от всички болни, а общата смъртност до 30. ден е 4,3% (Фиг. 17).



Фиг. 17. Резултати след TAVI и свързаните с нея усложнения

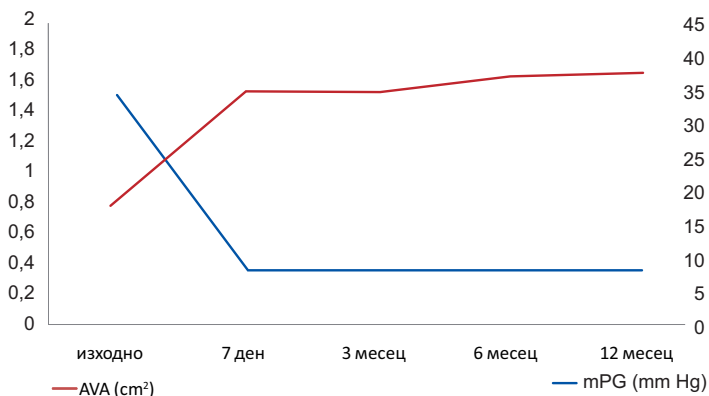
По отношение на настъпилите перипроцедурни усложнения не се установяват статистически значими разлики според пола (Фиг. 18).



Фиг. 18. Резултати след TAVI и свързаните с нея усложнения, според пола

2.4. Проследяване на клиничните и хемодинамични показатели след TAVI

Данните от проучването показват, че хемодинамичните показатели AVA (cm^2) и mPG (mm Hg), илюстрирани на фигура 19, са отлични непосредствено след провеждането на TAVI и се запазват при проследяване на 3., 6. и 12. месец.



Фиг. 19. Хемодинамични резултати след TAVI по отношение на AVA (cm²) и mPG (mm Hg)

Няма сигнификантна разлика в хемодинамичните показатели между двата пола непосредствено след TAVI. Относително честата малка остатъчна ПБР не е съпроводена с неблагоприятни хемодинамични ефекти. Хемодинамично значима (III степен) ПБР, непосредствено след имплантацията се установи при 0,7% от болните (n = 1, мъж), като при проследяване на 6. месец тя преминава във II степен. На 12. месец е регистрирана III степен ПБР при един болен (n = 1, жена) (Таблица 5), (Таблица 6), (Таблица 7).

Таблица 5. Хемодинамични показатели – 3. месец

Показател	Общо	Мъже	Жени	P Value
Аортна клапа площ (cm ²) (AVA, cm ²)	1.69±0.4	1.8±0.36	1.6±0.4	0.001
Индекс на Ао клапа площ (cm ² /m ²) (AVAi, cm ² /m ²)	0.91±0.28	0.92±0.27	0.91±0.3	ns
Паравакуларна Ао регургитация				ns
0	16.3%	12.3%	19.7%	
1	48.9%	47.7%	50%	
2	9.9%	12.3%	7.9%	
3	0.7%	1.5%	0%	
Градиент през Ао клапа – среден (mPG, mm Hg)	9.05±3.7	9.0±3.5	9.0±4	ns

Градиент през Ао клапа – пиков (pPG, mm Hg)	17.0±7.1	16.7±6.9	17.3±7.3	ns
Максимална скорост на Ао кръвоток (Vmax) (m/sec)	2.0±0.44	2.0±0.42	2.0±0.46	ns

Таблица 6. Хемодинамични показатели – 6. месец

Показател	Общо	Мъже	Жени	P Value
Аортна клапа площ (cm ²) (AVA, cm ²)	1.8±0.38	1.9±0.38	1.7±0.35	0.003
Индекс на Ао клапа площ (cm ² /m ²) (AVAi, cm ² /m ²)	0.98±0.25	0.99±0.24	0.98±0.26	ns
Паравакуларна Ао регургитация				ns
0	17.7%	13.8%	21.1%	
1	36.9%	36.9%	36.8%	
2	11.3%	12.3%	10.5%	
3	0%	0%	0%	
Градиент през Ао клапа – среден (mPG, mm Hg)	9.2±4.6	9.3±4.9	9.2±4.4	ns
Градиент през Ао клапа – пиков (pPG, mm Hg)	17.5±8.2	17.3±8.6	17.6±8.0	ns
Максимална скорост на Ао кръвоток (Vmax) (m/sec)	2.0±0.49	2.0±0.5	2.0±0.48	ns

Таблица 7. Хемодинамични показатели – 12. месец

Показател	Общо	Мъже	Жени	P Value
Аортна клапа площ (cm ²) (AVA, cm ²)	1.8±0.43	1.94±0.41	1.72±0.43	0.01
Индекс на Ао клапа площ (cm ² /m ²) (AVAi, cm ² /m ²)	1.0±0.26	1.0±0.26	1.0±0.27	ns
Паравакуларна Ао регургитация				ns
0	16.3%	15.4%	17.1%	
1	36.9%	30.8%	42.1%	
2	9.9%	12.3%	7.9%	
3	0.7%	0%	1.3%	
Градиент през Ао клапа – среден (mPG, mm Hg)	9.1±4.3	9.5±4.4	8.85±4.2	ns
Градиент през Ао клапа – пиков (pPG, mm Hg)	17.0±8.4	18.1±8.6	16.7±8.3	ns
Максимална скорост на Ао кръвоток (Vmax) (m/sec)	2.0±0.5	2.0±0.5	1.98±0.5	ns

При проследяване на клиничните показатели, съгласно критериите на VARC 2 установихме, че общата смъртност нараства от 9,9% на 3-ти месец до 18,4% на 12. месец, като сърдечносъдовата смъртност е съответно 6,4% и 13,5%. Честотата на преходните нарушения на мозъчното кръвообращение и мозъчните инсулти от 4,3% на 3-ти месец достига до 7,8% на 12. месец. Случаите на остра сърдечна недостатъчност са 8,5% до 3. месец, 7,8% от 3. до 6. месец и 8,5% от 6. до 12. месец. Честотата на имплантирани ПЕКС достига до 19,8% до края на годината. При всеки един от тези показатели не се установява сигнификантна разлика между двата пола (Таблица 8), (Таблица 9), (Таблица 10).

Таблица 8. Клинични показатели – 3. месец

Показател	Общо	Мъже	Жени	P Value
Обща смъртност	9.9%	10.8%	9.2%	ns
Сърдечносъдова смъртност	6.4%	7.7%	5.3%	ns
ПЕКС	18.4%	26.2%	11.8%	ns
Преходно нарушение на моз. кръво- обр./моз. инсулт	4.3%	3.1%	5.3%	ns
ОСН	8.5%	12.3%	5.3%	ns

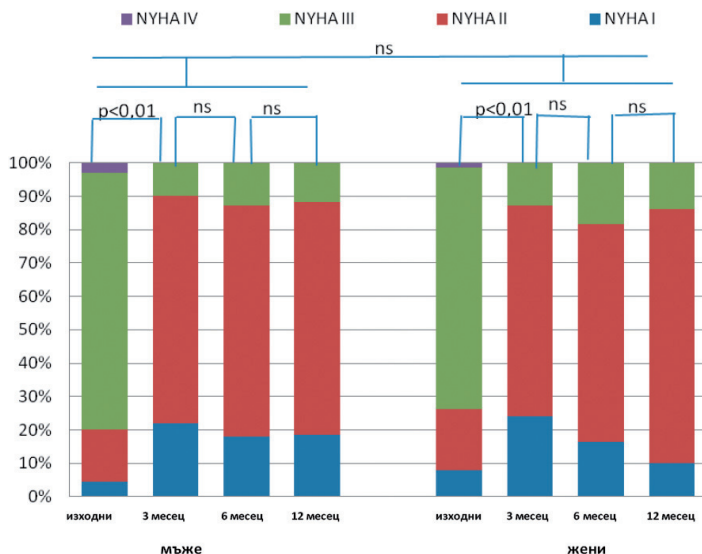
Таблица 9. Клинични показатели – 6. месец

Показател	Общо	Мъже	Жени	P Value
Обща смъртност	14.2%	16.9%	11.8%	ns
Сърдечносъдова смъртност	9.9%	12.3%	7.9%	ns
ПЕКС	19.2%	26.15%	11.8%	ns
Преходно нарушение на моз. кръво- обр./моз. инсулт	4.3%	3.1%	5.3%	ns
ОСН	7.8%	9.2%	6.6%	ns

Таблица 10. Клинични показатели – 12. месец

Показател	Общо	Мъже	Жени	P Value
Обща смъртност	18.4%	23.1%	14.5%	ns
Сърдечносъдова смъртност	13.5%	16.9%	10.5%	ns
ПЕКС	19.8%	27.7%	11.8%	ns
Преходно нарушение на моз. кръво- обр./моз. инсулт	7.8%	7,7%	7.9%	ns
ОСН	8.5%	10.8%	6.6%	ns

Разпределението по отношение на сърдечната недостатъчност според класификацията на NYHA е равностойно при двата пола, като болшинството от болните са в III функционален клас (Фиг. 20).



Фиг. 20. Промени във функционалния клас по New York Heart Association (NYHA) преди TAVI и на 3. месец, 6. месец и 12. месец след TAVI

Фигура 20 демонстрира симптоматичното подобрене по отношение на проявите на сърдечна недостатъчност. Преди процедурата 78% от мъжете и 72% от жените са класифицирани по NYHA в III клас сърдечна недостатъчност. При проследяването на този показател на 3. месец само 11% от мъжете и 13% от жените остават в III клас по NYHA и този резултат се запазва до 12. месец след TAVI.

2.5. Ехокардиографски данни за ремоделиране на лявата камера

В Таблица 5 са показани промените във функцията и геометрията на лявата камера. И при двата пола има повишаване на фракцията на изтласкване при проследяване на 3., 6. и 12. месец, но то е значимо

само при жените ($p = 0,034$). Статистически значимата разлика между двата пола по този показател, която е отчетена при изходните стойности, се запазва и при всеки от периодите на проследяване.

Отношението E/E' , като индикатор за диастолната функция, има тенденция да е с по-високи стойности при жените за всеки от периодите на проследяване, като разликата спрямо мъжете става сигнификантна едва на 12. месец ($p = 0,005$) (Таблица 11).

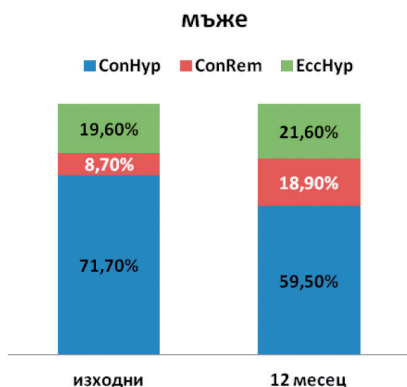
Повишен LVMi преди TAVI имат 85,4% от мъжете и 87,9% от жените. Дебелината на септума и на задната стена на лявата камера (ЗСЛК) и съответно RWT намаляват сигнификантно при проследяване до 12. месец само при жените ($p < 0,0001$). При мъжете има тенденция, без да се достигат сигнификантни разлики. При LVM и LVMi има статистически значима редукция между 3. и 12. месец също само при жените ($p = 0,001$, $p = 0,002$). При двата пола намалява статистически значимо телесистолният диаметър на ЛК ($p < 0,0001$) до 12. месец след TAVI, но не се отчита значима промяна в теледиастолния диаметър на ЛК за същия период (Таблица 11).

Таблица 11. Показатели за функцията и геометрията на лявата камера

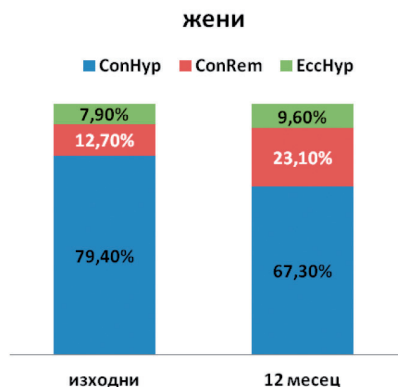
Показател	Пол	Baseline	7 Ден	3 Месец	6 Месец	12 Месец	p Value
ФИ% (EF%)	Мъже	47,81±13,60	48,66±13,07	49,06 ±13,74	50,54 ±12,04	53,57 ±11,87	0,294
	Жени	53,05±10,20	54,71± 9,58	56,44±6,33	56,84±7,60	57,04±6,85	0,034
	p value	0,010	0,003	0,000	0,003	0,05	
Отношение E/E' (E/E' ratio)	Мъже	15,83 ±6,32	18,80±8,09	15,33±6,10	15,46±6,45	13,80 ±4,70	0,005
	Жени	18,59 ±7,87	19,00 ±7,82	16,32±6,90	17,83±7,46	17,41 ±7,06	0,419
	p value	0,037	0,895	0,170	0,126	0,010	
Дебелина на ЗСЛК (мм) (Posterior wall thickness (mm))	Мъже	13,1±2,3	13,1 ±1,7	12,7±1,7	12,7±1,8	12,3 ±1,6	0,035
	Жени	13,0±3,0	12,9 ±1,6	12,0 ±1,6	11,8±1,8	11,6±1,3	<0,0001
	p value	0,792	0,460	0,041	0,025	0,039	
Дебелина на МКП (мм) (Interventricular septal thickness (mm))	Мъже	14,4 ±2,3	13,69±2,2	13,21 ±1,9	13,39±1,9	13,34±2,0	0,035
	Жени	14,2 ±2,2	13,43±2,0	12,91±1,6	12,63±1,8	12,84 ±1,6	<0,0001
	p value	0,720	0,490	0,410	0,056	0,224	
Относителна дебелина на камерната стена (RWT)	Мъже	0,54±0,11	0,54±0,12	0,53±0,24	0,50±0,14	0,49±0,11	0,448
	Жени	0,65±0,23	0,58±0,13	0,54±0,11	0,55±0,12	0,53±0,12	<
	p value	0,001	0,068	0,763	0,082	0,107	0,0001

Индекс на ЛК маса (гр/м ²) (LVM index (g/m ²))	Мъже Жени	149 ±30 134±34	134 – 38 132-28	135 – 27 123 – 28	141- 31 115 – 30	133 – 30 117 – 29	0,168 0,002
ТДДЛК (LVEDD)	Мъже Жени	49,3±6,9 43,3±6,1	49,7±7,7 45,2 ±6,1	24,1±15,8 23,5±12,0	50,3±8,4 45,4±6,0	50,2 ±8,8 26,8±7,8	0,428 0,169
ТСДЛК (LVESD)	Мъже Жени	36,0±9,7 28,0 ±8,4	23,5±16,5 23,4± 12,3	30,0 ±9,4 24,2 ±6,5	36,2±4,0 27,9±3,4	28,6±8,5 22,1 ±7,4	<0,0001 <0,0001
ЛК маса (гр) (LVM (g))	Мъже Жени	290±67 231±62	267±56 228 ±56	262±60 221 ±55	274±66 199 ±62	261 ±72 202±61	0,220 0,001

При едногодишно проследяване по отношение на ремоделирането на лявата камера се наблюдава тенденция за обратно ремоделиране, която е по-силно изразена при жените. При двата пола част от болните с концентрична хипертрофия преминават в групата с концентрично ремоделиране – 10,2% от мъжете и 10,4% от жените. Тенденцията е честотата на ексцентрична хипертрофия да се запазва при едногодишно проследяване, като тя е изходно много по-висока при мъжете (Фиг. 21), (Фиг. 22).



Фиг. 21. Разпределение на концентричното ремоделиране, концентричната хипертрофия на ЛК, ексцентричната хипертрофия на ЛК преди TAVI и след 12-месечно проследяване при мъже

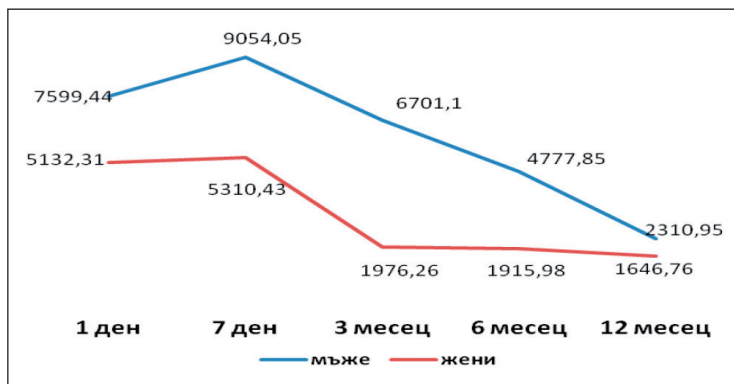


Фиг. 22. Разпределение на концентричното ремоделиране, концентричната хипертрофия на ЛК, ексцентричната хипертрофия на ЛК преди TAVI и след 12-месечно проследяване при жени

2.6. Неврохуморални и биохимични маркери за ремоделиране на лявата камера

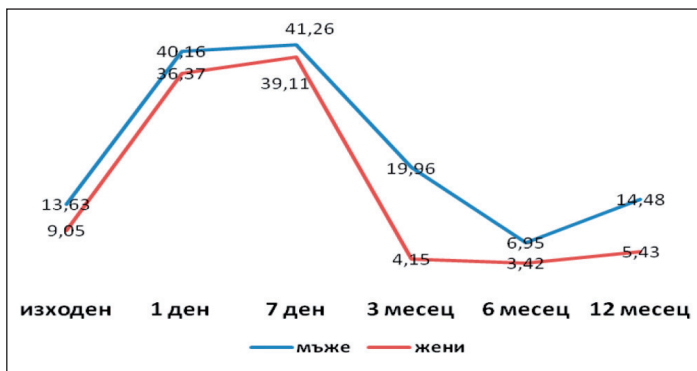
В съответствие с благоприятните функционални и хемодинамични промени, настъпващи след TAVI, установихме подобна зависимост и при проследяване на неврохуморалните и биохимични маркери.

По време на проследяването прави впечатление, че нивата на NT-proBNP се понижават значимо и при двата пола ($p < 0,001$), но при жените това става много по-бързо и в по-голяма степен. При жените NT-proBNP достига нормални стойности още на 3. месец и този резултат се запазва до 12. месец. Докато при мъжете значимо понижени стойности отчитаме едва на 12. месец ($p < 0,001$). Стойностите на 3. месец имат статистически значима разлика по пол ($p < 0,004$) (фиг. 23).



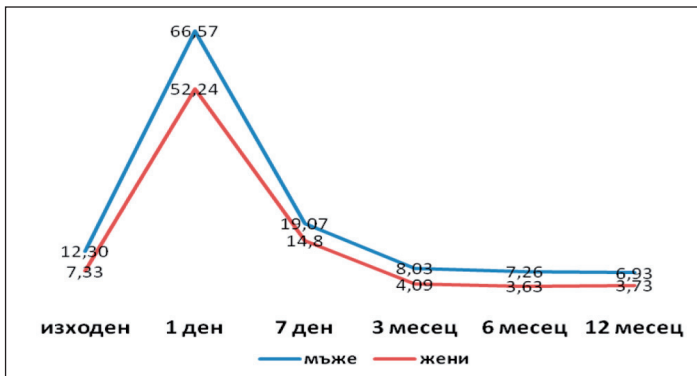
Фиг. 23. NT-proBNP (pg/ml)

По данни от нашето проучване след TAVI стойностите на медиаторите на възпалението допълнително се увеличават до 7. ден след интервенцията и при двата пола, което е очаквано в резултат на възпалението на клапния апарат поради механичната травма от процедурата. На 3 месеца се установява статистически значимо понижаване на CRP само при жените ($p < 0,001$) и тази тенденция се запазва до 12. месец. При мъжете нивата на CRP са значимо понижени ($p < 0,001$) на 6. месец, без обаче да достигат нормални стойности (фиг. 24).



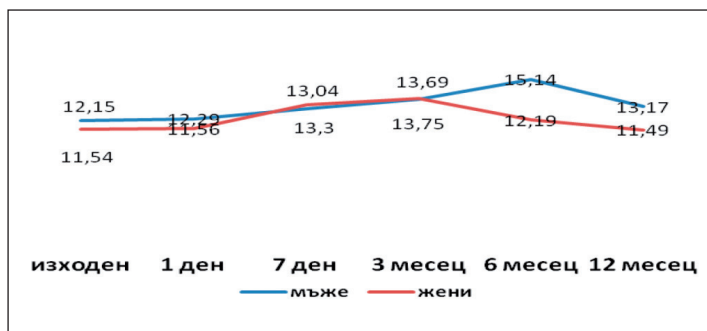
Фиг. 24. CRP (mg/dl)

IL-6 се понижава сигнификантно от изходните стойности до 3. месец и при двата пола ($p < 0.001$) и този резултат се запазва до 12. месец (фиг. 25).



Фиг. 25. IL-6 (pg/ml)

По отношение нивата на TNF- α не настъпват сигнификантни промени на 7. ден, 3. месец и 12. месец и при двата пола ($p > 0,5$) (Фиг. 26).



Фиг. 26. $TNF-\alpha$ (pg/ml)

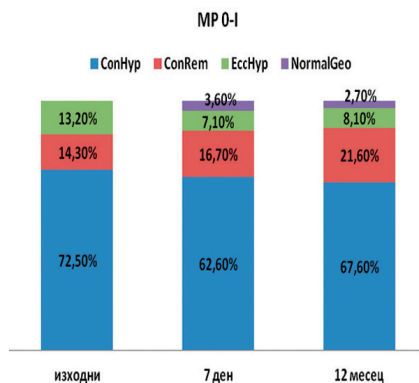
2.7. Ефект на съпътстваща митрална регургитация и парапротезната аортна регургитация върху ремоделирането на лявата камера след TAVI

В хода на наблюдението се установява значимо намаляване честотата на по-високите степени на митрална регургитация (II-III ст.): от 33,8% в началото на проучването на 17,8% през 12-ти месец от наблюдението ($p < 0,01$) (Таблица 12).

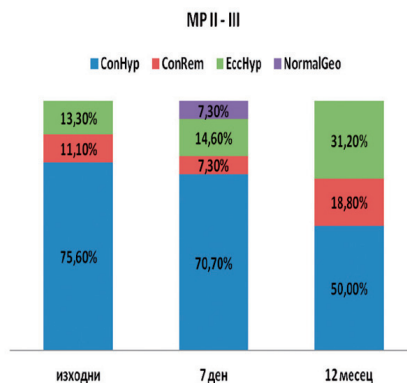
Таблица 12. Въздействие на TAVI върху степента на съпътстваща митрална регургитация

Времеви период	Митрална регургитация – степен	
	0-I; n (%)	II-III; n (%)
изходни	92 (66,2)	47 (33,8)
7 ден	85 (67,5)	41 (32,5)
12 месец	74 (82,2)	16 (17,8)

При проследяване на ефекта на митралната регургитация върху ремоделирането на лявата камера в нашето проучване не се установява сигнификантна разлика по отношение процеса на обратно ремоделиране между групите с минимална и умерена митрална регургитация (Фиг. 27), (Фиг. 28). Въпреки че има тенденция в групата с II-III степен МР честотата на ексцентричната хипертрофия да нараства в хода на проследяването, не се достигат статистически значими разлики, поради малкият брой болни в тази група.



Фиг. 27. Въздействие на съпътстващата митрална регургитация 0-I ст. върху ремоделирането на лявата камера след TAVI



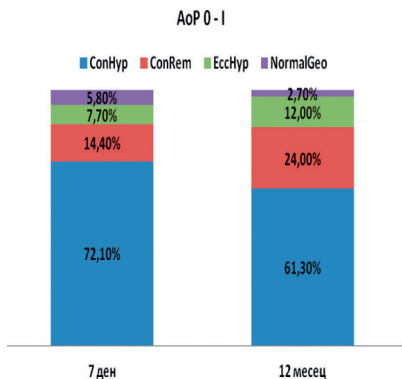
Фиг. 28. Въздействие на съпътстващата митрална регургитация II-III ст. върху ремоделирането на лявата камера след TAVI

Честотата на парапротезната аортна регургитация е относително висока непосредствено след TAVI и на 7. ден от проследяването, но е хемодинамично значима само при един болен. В края на наблюдението се установява тенденция за намаляване на тежестта на аортната регургитация при 3% от болните, при които степента преминава в 0-I. Тази промяна обаче не е статистически значима ($p > 0,2$) (Таблица 13).

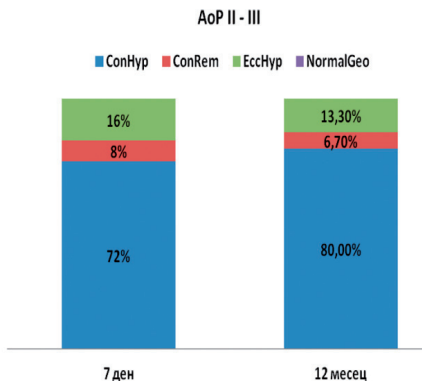
Таблица 13. Честота на парапротезна аортната регургитация след TAVI

Времеви период	Парапротезна аортна регургитация – степен	
	0-I; n (%)	II-III; n (%)
7 ден	104 (80,6)	25 (19,4)
12 месец	75 (83,3)	15 (16,7)

По отношение на ефекта на парапротезната регургитация върху ремоделирането в проучването не се установи сигнификантна разлика между групите с 0-I ст. парапротезна аортна регургитация и II-III ст. парапротезна аортна регургитация (Фиг. 29), (Фиг. 30).



Фиг. 29. Въздействие на парaproтез-ната аортна регургитация 0-I ст. след TAVI върху ремоделирането на лявата камера



Фиг. 30. Въздействие на парaproтез-ната аортна регургитация II-III ст. след TAVI върху ремоделирането на лявата камера

3. Обсъждане на резултатите

Клапните сърдечни заболявания се оценяват като обществено значим проблем. Аортната стеноза е причина за най-значимо ремоделиране на лявата камера в сравнение с останалите валвулопатии, тъй като появата на клинични симптоми настъпва късно в хода на заболяването. По-доброто разбиране на промените в геометрията и функцията на лявата камера, както и настъпващите промени след проведени перкутанни интервенции могат да доведат до промени в действащите препоръки за лечение на аортната стеноза, които да доведат до по-ранно провеждане на интервенционалното лечение и така да благоприятстват пълното обратно сърдечно ремоделиране.

Съгласно съвременните препоръки подходящите кандидати за TAVI са болни в напреднала възраст и/или богат коморбидитет и висок периперативен риск при SAVR. В нашето проучване средната възраст на изследваните болни е 78.5 ± 9.1 години, като средната възраст при жените е малко по-висока от тази при мъжете (за мъжете 77.1 ± 8.9 , а за жените 79.7 ± 9.2), което корелира с получените данни за по-благоприятен модел на ремоделиране на лявата камера при жените с високостепенна аортна стеноза и по-ниска честота на придружаващи сърдечносъдови заболявания. В същото време при мъжете, включени в нашето проучване, честотата на сърдечносъдовите заболявания е сигнификантно по-висока, което съвпада с широкоизвестните от литературата данни за зависимостта на исхемичната болест на сърцето от пола. Високата честота на предшестващи МИ, АКБ и PCI, както и в допълнение сигнификантно по-високата честота на захарен диабет, установена в нашето проучване, прави периперативния риск при мъжете още по-висок. Липсата на сигнификантна разлика по отношение на останалата коморбидност – белодробни заболявания, нефрологични заболявания, мозъчно-съдови заболявания и периферна артериална болест, се дължи на селектирането на кандидатите за TAVI съгласно действащите препоръки (ACCf/AATS/SCAI/STS Expert Consensus Document on Transcatheter Aortic Valve Replacement от 2012 година). Всички болни са с изявена клинична симптоматика, като повечето са със сърдечна недостатъч-

ност III функционален клас по NYHA. Установените разлики по пол корелират с публикувани данни от други проучвания, които също показват зависима от пола разлика в начина, по който ЛК реагира на повишения насрещен товар. Има публикувани резултати, че жените по-често реагират с концентрична хипертрофия на ЛК и по-малки телесистолен и теледиастолен диаметър на камерата, докато при мъжете по-често настъпва ексцентрична хипертрофия на камерата. Предполага се, без да е категорично доказано, че причината за това е протективният ефект на естрогените. След настъпване на менопаузата при жените левокамерната хипертрофия се развива много по-бързо. Според нашите резултати жените са с по-добре съхранена помпена функция на ЛК при AoC, което съответства на литературните данни (Stangl V. et al.). Освен ролята на естрогена върху процесите на ремоделиране и помпената функция на ЛК може да се обсъжда и значението на разликата по пол по отношение на коморбидитета на изследваните болни. Имайки предвид, че при мъжете е сигнификантно по-висока честотата на ИБС, възможно е това да е свързано с процеса на ремоделиране, по-изразената камерна дисфункция и по-затрудненото възстановяване на миокарда след премахване на AoC.

Въпреки установените изходни данни за по-малък размер на аортния клапен пръстен и по-висока фракция на изтласкване при жените непосредственият хемодинамичен резултат след TAVI по отношение на AVA и mPG е еднакво добър и при двата пола и се запазва такъв до края на периода на проследяване. И при двата пола има повишаване на ФИ на ЛК при проследяване на 3., 6. и 12. месец, но то е значимо само при жените. Получените резултати корелират с публикуваните проучвания, установяващи, че женският пол е независим предиктор за по-бързо и по-пълно възстановяване на ФИ след SAVR или TAVI. Въпреки по-малкия диаметър при жените на общата феморална артерия, която е използвана за съдов достъп при всички изследвани болни, очакванията за по-висока честота на кръвоизливите и съдовите усложнения не се потвърдиха. Този резултат не съвпада с данните от Миланския регистър, според който женският пол е предиктор за по-висок риск от кръвоизливи и съдови усложнения. Според нас това разминаване в резултатите вероятно се дължи на използваните съ-

временни материали за затваряне на мястото за съдов достъп (ProStar XL), усъвършенстваната въвеждаща система на клапата, както и опита на интервенционния екип.

Получените резултати за 30-дневна смъртност, както и честотата на настъпилите мозъчно-съдови инциденти съответстват на данните от проучването PARTNER A. Честотата на мозъчен инсулт (ИМИ) достига до 3,5% от всички болни, а общата смъртност до 30. ден е 4,3% при всички болни, без сигнификантна разлика между двата пола. Тези резултати са близки до резултатите при SAVR, като не трябва да се забравя, че групата болни, лекувани с TAVI, е с по-висока възраст, висок периперативен риск и коморбидитет. Има публикувани данни, че SAVR при AoC е свързана с по-лоша прогноза при жените. Данните по този въпрос при TAVI са съвсем оскъдни (Stangl V. et al.). Проучването на Hayashida et al. от 2012 г., проведено при голяма кохорта с TAVI (260 болни, от тях 131 жени) и базирано на критериите на VARC 2, изследва разликата в средносрочната смъртност при двата пола и предлага първото прецизно описание на зависимите от пола разлики при болни с тежка AoC, лекувани с TAVI, използвайки двете налични клапи. Въпреки че не е установена зависима от пола разлика в 30-дневната смъртност, при проследяване до 6. месец жените в изследваната група имат статистически значимо по-добра преживяемост. В това изследване мъжкият пол е определен като предиктор за по-висока средно срочна смъртност (до 6. месец). Женският пол е свързан с по-нисък коморбидитет и съответно по-нисък EuroSCORE.

При нашето проучване не беше установена сигнификантна разлика в смъртността при двата пола по време на проследяването. Може да се дискутира въпросът дали TAVI носи допълнителна полза при жените в сравнение със SAVR. Има публикувани няколко противоречиви доклада по отношение на зависимите от пола разлики при болни със SAVR (Caballero-Borrego J. et al., Hayachida K. et al., Edwards FH et al., Fuchs C. et al.). При жените SAVR е по-труден технически за изпълнение поради по-малкия им ръст, по-тесен гръден кош и по-малък аортен корен, който лимитира избора на клапна протеза и е свързан с по-висок персистиращ градиент. Тези особености могат частично да обяснят по-високата 30-дневна смъртност при жени след SAVR (Edwards FH et al., Caballero-Borrego J. et al.).

Настъпването на висока степен AV-блок след TAVI е описано в литературата като едно от честите усложнения при тази манипулация, особено при болните в напреднала възраст, и е свързано с наличните дегенеративни промени и допълнителната компресия, упражнявана от транскатетърната клапа върху AV съединението.

Клиничното подобрене на пациентите след TAVI е най-добре илюстрирано по отношение на сърдечната недостатъчност. Още на 3. месец функционалният клас по NYHA намалява с поне една степен при 67% от мъжете и при 59% от жените. Този резултат се запазва до края на периода на проследяване. По отношение на ремоделирането на лявата камера, оценено по ехографски критерии, се забелязва същата тенденция, но тя не е толкова силно изразена. Въпреки че при значителен процент от болните се регистрира обратно ремоделиране в края на първата година, все още значителен брой от тях са с концентрична хипертрофия. Вероятната причина за бавното възстановяване на камерния миокард е, че при появата на клинична симптоматика при болния с аортна стеноза и вземането на решение за неговото лечение вече има настъпила кардиомиоцитна хиперплазия, повишени нива на екстрацелуларния колаген и миокардна фиброза, която е относително иреверзибелна и води до диастолна дисфункция. Кардиохирургични проучвания показаха, че след SAVR регресията на левокамерната хипертрофия е непълна дори при 10-годишно проследяване и е значим предиктор за повишен риск от сърдечна смърт. Наличната информация при TAVI е оскъдна, тъй като проучванията са малко, с малък брой болни и проследяване до 1 година. Възможно е процесът на обратно ремоделиране да бъде забавен и непълен поради въздействие на допълнителни фактори, като артериална хипертония, предшестваш миокарден цикатрикс, миокардна исхемия и паравалвуларна аортна регургитация след TAVI.

Паравалвуларната аортна регургитация след TAVI е много по-честа отколкото при SAVR, но рядко е хемодинамично значима. За разлика от SAVR, където поставянето на клапната протеза е под директно наблюдение от кардиохирурга, който изрязва дегенериралите клапни платна и има възможност директно да позиционира клапната протеза, то при TAVI нативните клапни платна остават, а клапната

протеза се позиционира чрез индиректно наблюдение посредством флуороскопия на биещо сърце в динамичния, с неправилна овална форма аортен анулус. Основни предиктори за парапротезна аортна регургитация са:

- Оптимално избран размер на клапната протеза за транскатетърно имплантиране спрямо размерите на аортния анулус. Въз основа на наличния опит при TAVI се препоръчва избраната клапна протеза да е с диаметър поне с 1 мм по-голям от средния диаметър на аортния анулус или с поне 10% по-голяма клапна площ от измерената. Разбира се, прекаленото надценяване на клапния размер е свързано с усложнения, като руптура на анулуса, оклузия на коронарните артерии, животозастрашаващи аритмии;
- Прецизното позициониране на клапната протеза е критично за превенция на парапротезна аортна регургитация, но не винаги е лесно да се проведе на биещо сърце с транскатетърна въвеждаща система. При голям ъгъл между изходния тракт на лявата камера и възходящата аорта правилното позициониране на клапната протеза при TAVI е значително по-трудно. Твърде дълбоко имплантиране на клапата в изходния тракт на лявата камера позволява регургитация на кръв през рамката, която не е покрита. Високото имплантиране на клапата над анулуса позволява регургитация на кръв под нея. Малапозицията и потенциалната дислокация на клапната протеза са свързани с тежки усложнения, като миокардна исхемия от компроментиране на коронарния кръвоток, аритмии и тежка аортна регургитация, които повишават значително честотата на 30-дневната смъртност;
- Дистрибуцията на калциеви отлагания и локализацията им също са важен предиктор за паравакуларна аортна регургитация. Висок Agatston score корелира с по-висока честота на парапротезна аортна регургитация, а също и с необходимостта от повече маневриране при позициониране на клапната протеза, което повишава риска от дислокация, а също и от мозъчно-съдови инциденти.

Най-силният предиктор за паравалвуларна регургитация остава прецизният избор на размера на клапната протеза. Това налага провеждане на цялата гама от препроцедурни образни изследвания (ехокардиография, ангиография, MSCT) за определяне размера на клапата. Честотата на паравалвуларна регургитация в нашето изследване корелира с тази от проучването PARTNER, но за разлика от него, където е установена редукция на паравалвуларната регургитация с поне една степен, при 22,4% от болните в нашето изследване това е регистрирано при само 3%. Очакваната значителна редукция на паравалвуларната регургитация поради разрастване на съединителна тъкан, която да запълни паравалвуларните пространства, поради продължаваща експанзия на нитиоловата рамка на саморазгъващите се клапи или поради възможно ремоделиране на аортния корен, не беше установена при нашите болни. Все пак трябва да се има предвид, че при повечето болни, при които беше установена паравалвуларна регургитация, тя беше от I степен и хемодинамично незначима. Докато в проучването PARTNER при двугодишно проследяване е установено, че дори лека парапротезна регургитация е свързана с повишена смъртност, при нашите резултати не е установена такава зависимост. Още повече, установихме, че наличието на I и II степен парапротезна аортна регургитация не повлиява процеса на ремоделиране на лявата камера след TAVI.

Литературните данни за значението на митралната регургитация при TAVI са оскъдни и противоречиви. От една страна, TAVI очаквано води до бърза редукция на митралната регургитация чрез намаления насрещен товар, което намалява патологичния регургитационен кръвоток по време на систола. От друга страна, TAVI има продължителен по-късно настъпващ ефект, дължащ се на намалена неврохуморална активация от сърдечната недостатъчност и възстановена геометрия на лявата камера, която подобрява функцията на митралния клапен апарат. В нашето проучване отчитаме, че степента на митрална регургитация е намаляла при 16% от болните едва на 12 месец. Други проучвания отчитат, че тази редукция е по-изразена в случаите на функционална митрална регургитация, а също и в зависимост от типа на имплантираната клапна протеза (саморазгъваща се или балон разгъ-

ваща се). Съпътстващата митрална регургитация е възможно да възпрепятства процеса на обратно ремоделиране на лявата камера след TAVI. В нашето проучване тривиалната и лека митрална регургитация не оказват влияние върху процеса на обратно ремоделиране на лявата камера. В групата с умерена по степен митрална регургитация отчетохме увеличаване на честотата на ексцентрична хипертрофия от 13,3% преди TAVI до 31,2% на 12 месец. Този резултат показва тенденция за повишаване на честотата на най-неблагоприятния тип на ремоделиране на лявата камера, без обаче да се достигат статистически значими стойности. Възможно е митралната регургитация да има неблагоприятен ефект върху процеса на обратно ремоделиране на лявата камера след TAVI, който да бъде доказан с последващи проучвания, включващи по-голям брой болни.

След TAVI беше отчетено понижаване на нивата на неврохуморалните и биохимични маркери за сърдечна недостатъчност, успоредно с подобряване на функционалните и хемодинамични показатели.

Има литературни данни, че NT-proBNP е повишен при болните с AoC и нивата му съответстват на тежестта на стенозата, хипертрофията на ЛК и класа на сърдечната недостатъчност. Публикувано през 2002 г. проучване показва разлика в нивата на NT-proBNP при двата пола. В нашето проучване стойностите на NT-proBNP са по-високи при мъжете, без обаче тази разлика да има статистическа значимост. При жените изходните стойности на NT-proBNP преди TAVI са по-ниски и при проследяване след TAVI достигат нормални стойности на 3. месец от проследяването и този резултат се запазва на 6. и 12. месец. При мъжете стойностите на NT-proBNP намаляват много по-бавно и достигат нормални нива едва на 12. месец. Заслужава си да се дискутира дали динамиката на NT-proBNP зависи пряко от пола, или е в резултат на по-съхранената помпена функция, типа на ремоделиране и обсъденото по-горе по-бързо и в по-голяма степен възстановяване на ЛК след TAVI при жените.

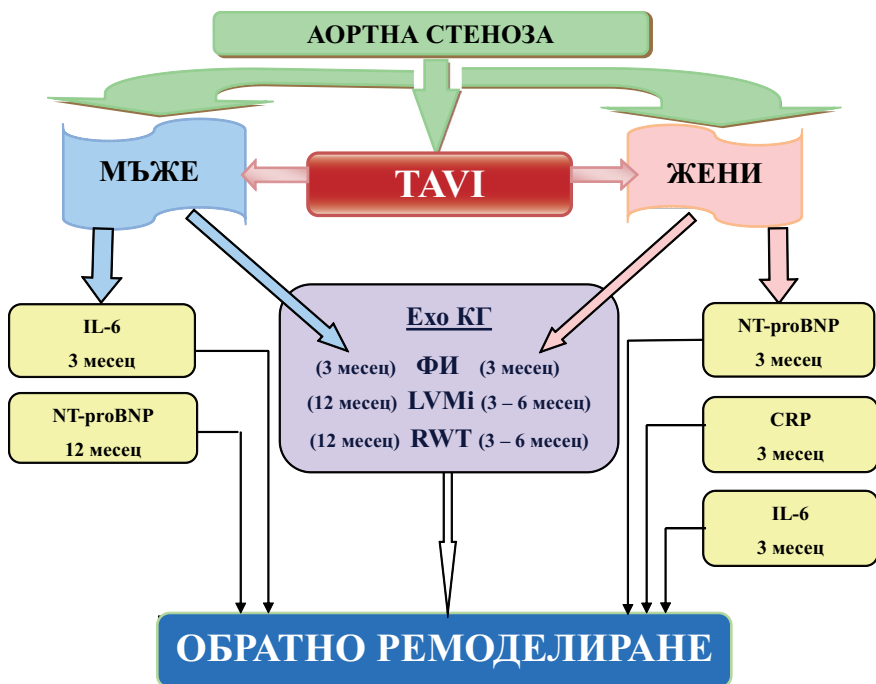
По литературни данни медиаторите на възпалението – CRP, IL-6 и TNF- α са повишени при болни с тежка AoC. Вероятната причина за това е възпалителният процес, засягащ клапата, както и повишеният миокарден стрес на стените на ЛК (Braunwald E.). При изследваните

от нас болни CRP и IL-6, като медиатори на възпалението отчитат ранен пик до 7. ден, свързан с възпалението, причинено от имплантиране на клапната протеза. CRP достига нормални стойности при жените на 3. месец, докато при мъжете най-ниски нива отчитаме на 6. месец, но без да се достигат нормални стойности. При IL-6 нивата при двата пола вървят успоредно, като през целия период на проследяване са малко по-високи при мъжете и достигат нормални стойности на 3. месец. TNF- α не търпи промени и няма стойност като биомаркер за проследяване на ремоделирането на лявата камера след TAVI.

Разликите в стойностите и динамиката на биомаркерите при двата пола корелират с отчетените ехографски критерии и данните за по-добре съхранената систолна функция на ЛК и по-бързото възстановяване при жените след TAVI.

Анализът на резултатите от проучването ни дава възможност да разработим и предложим *„Алгоритъм за проследяване и оценка на ремоделирането на ЛК след TAVI в зависимост от пола“*, който може да бъде разширен и допълнен с резултати от следващи проучвания (Фиг. 31).

При жените анализ и оценка на ремоделирането може да бъде направена по ехографски критерии между 3. и 6. месец, докато при мъжете промени могат да бъдат отчетени на 12. месец. При проследяване на биомаркерите промени в стойностите на NT-proBNP, CRP и IL-6 могат да бъдат отчетени при жените на 3. месец. При мъжете IL-6 се отчита на 3. месец, а NT-proBNP не по-рано от 12. месец.



Фиг. 31. Алгоритъм за проследяване и оценка на обратното ремоделиране на ЛК след TAVI в зависимост от пола

4. Изводи

1. TAVI води до незабавен хемодинамичен ефект и бързо настъпваща редукция на проявите на левостранна сърдечна недостатъчност. При болшинството от болните, функционалният клас на сърдечната недостатъчност по NYHA намалява рано след TAVI и този резултат се запазва при дългосрочно проследяване на болните. По отношение на редуциране степента на сърдечната недостатъчност няма разлика между двата пола.
2. При дългосрочно проследяване при болните след TAVI се отчита подчертан благоприятен ефект върху ремоделирането на лявата камера. Той настъпва относително по-късно в сравнение с хемодинамичното и клинично подобрене при тези болни.
3. Жените по-често реагират на AoC с концентрична хипертрофия, при която е по-малък интрамиокардния стрес и функцията на ЛК е по-съхранена от тази на мъжете, при които е по-висока честотата на ексцентрична хипертрофия и по-често са с подтисната функция на лявата камера. След TAVI настъпва обратно ремоделиране на лявата камера и при двата пола. Жените обаче реагират по-бързо и с по-пълно възстановяване на функцията и геометрията на ЛК. При мъжете с концентрична хипертрофия честотата ѝ също намалява значително, но се установява макар и леко повишаване на честотата на ексцентричната хипертрофия.
4. Серумните нива на неврохуморални и биохимични маркери, като NT-proBNP, CRP и IL-6 търпят динамика при болните след TAVI и могат да имат значение като допълнителен критерий освен ехографските при оценка на ремоделирането на лявата камера. Диагностичната стойност на NT-proBNP и CRP е по-висока при жените, докато за IL-6 няма разлика при двата пола. TNF- α няма стойност при оценяване ремоделирането на лявата камера.

5. TAVI има благоприятен ефект по отношение на степента на съпътстващата митрална регургитация. От своя страна, митралната регургитация оказва неблагоприятно въздействие върху ремоделирането на лявата камера след TAVI.
6. TAVI е свързана с относително висока честота на парапротезна аортна регургитация, която обаче не е хемодинамично значима и не повлиява процеса на обратно ремоделиране.

5. Приноси

Приноси с научно-теоретичен характер

1. Проведено е задълбочено клинично проучване сред голям брой болни за ефекта на TAVI върху функцията и ремоделирането на лявата камера.
2. Проучени са ролята и ефектът на пола като съществен фактор, повлияващ процесите на ремоделиране на лявата камера след TAVI при голям брой болни с едногодишно проследяване.
3. Извършен е анализ и оценка на въздействието на фактори като парапротезна аортна регургитация и митрална регургитация върху ремоделирането на лявата камера при голям брой болни с продължително проследяване.

Приноси с практико-приложен характер

1. Проведеното проучване доказва значението на пола при селектирането на болни за TAVI и избора на стратегия за лечение на болните с тежка дегенеративна аортна стеноза.
2. Направена е оценка на значението на NT-proBNP, CRP и IL-6 като биохимични маркери за процесите на ремоделиране на лявата камера след TAVI.
3. Разработен е „Алгоритъм за проследяване и оценка на ремоделирането на ЛК след TAVI в зависимост от пола“.

6. Заключение

От 2007 г., когато започна да се прилага в страните от Европейския съюз и САЩ, TAVI се утвърди като надежден и ефективен метод за лечение на дегенеративна аортна стеноза при болни с висок риск. Бързото развитие на метода доведе до натрупване на клиничен опит от интервенционалните екипи, оптимизиране на протокола за перипроцедурни грижи и технологично усъвършенстване на самите клапни протези и на системите за транскатетърното им имплантиране.

Високите нива на процедурен успех, редуциране на честотата на общата и сърдечносъдова смъртност и относително ниските нива на настъпили усложнения правят TAVI не само алтернатива на конвенционалната кардиохирургия, а предпочитано лечение от пациенти и кардиолози, особено в страните с осигурено реимбурсиране. Въпреки все още високата цена на клапната протеза за транскатетърно имплантиране, краткият болничен престой, ниските разходи за болнично лечение, намаленият брой рехоспитализации и особено възможностите за ранна и пълна ресоциализация имат положителен социален и икономически ефект.

Съгласно съвременните разбирания за ремоделиране на лявата камера и данните за по-късно настъпващ и в не толкова пълна степен процес на обратно ремоделиране е необходимо преразглеждане на критериите и оценката на болните с аортна стеноза при избора на стратегия за лечение.

Значението на пола като фактор, оказващ влияние върху ремоделирането на лявата камера след TAVI, трябва да се има предвид при тази група болни, при предварителната има оценка и при тяхното проследяване. Свързаните с пола разлики в ехокардиографските критерии и биомаркерите за сърдечна недостатъчност и сърдечно ремоделиране са отразени в предложения от нас алгоритъм за оценка и проследяване на ремоделирането на лявата камера след TAVI, който може да бъде допълван с резултати и данни от други подобни проучвания.

Относително високата честота на парапротезната аортна регургитация е свързана с минимално инвазивния характер на TAVI и не оказва ефект върху ремоделирането на лявата камера. Усъвършенстваните

протоколи за оценка на анатомията на аортната клапа и избора на оптимален размер на клапната протеза сведоха до минимум случаите на хемодинамично значима парапротезна регургитация.

Значението на митралната регургитация като фактор при селектиране на кандидатите за TAVI трябва да бъде оценено от допълнителни проучвания, включващи голям брой болни. Нашето проучване потвърди благоприятното въздействие на TAVI върху съпътстващата митрална регургитация, която, ако е лекувана чрез кардиохирургични методи, увеличава обема и продължителността на операцията и значително повишава периперативния риск.

Публикуваните през месец април 2016 г. резултати от проучването PARTNER II показаха превъзходство на TAVI пред SAVR и в групата с умерен периперативен риск, което очаквано ще разшири показанията и спектъра от болни, лекувани по този съвременен и перспективен метод

7. Списък на публикации, свързани с дисертационния труд

1. **Valkov V.**, D. Kalchev, A. Kostadinov, B. Kanazirev. Performing transcatheter aortic valve implantation in patients with carotid stenosis. J of IMAB 2016 Jul-Sep; 22(3): 1235-1237.
2. **Вълков В.**, Б. Каназирев, Д. Калчев, А. Костадинов. Клиничен случай на транскатетърно имплантиране на аортна клапа при болна с тежка дегенеративна аортна стеноза и висок периперативен риск. Наука кардиология. 2016, XVII бр. 4 (98), с. 196-201.
3. **Вълков В.**, Б. Каназирев. Транскатетърното имплантиране на аортна клапа – съвременна алтернатива на оперативното лечение при тежка дегенеративна аортна стеноза. Наука кардиология. 2016, XVII бр. 5 (99), с. 223-225.

